UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Cardiologia

VALOR PROGNÓSTICO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA EM 992 PACIENTES NA FASE CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS

Ana Paula dos Reis Velloso Siciliano

Orientador:

Prof. Dr. Sérgio Salles Xavier

Rio de Janeiro, RJ
2010

VALOR PROGNÓSTICO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

EM 992 PACIENTES NA FASE CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS

Ana Paula dos Reis Velloso Siciliano

Tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração em Cardiologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

Orientador:

Prof. Dr. Sérgio Salles Xavier

Rio de Janeiro
Julho 2010

Siciliano, Ana Paula dos Reis Velloso

Valor prognóstico da função diastólica em 992 pacientes na fase crônica da doença de Chagas / Ana Paula dos Reis Velloso Siciliano. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina

xv, 108: il.; 31 cm.

Orientador: Sérgio Salles Xavier

Tese (doutorado) – UFRJ, Faculdade de Medicina, Pós-graduação em Cardiologia, 2010.

Referências bibliográficas: f. 79-90

1. Doença de Chagas; 2. Cardiopatia chagásica crônica; 3. Função diastólica; 4. Prognóstico; 5. Ecocardiograma. – Tese. I. Xavier, Sérgio Salles. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. Pós-graduação em Cardiologia. III. Título.

VALOR PROGNÓSTICO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

EM 992 PACIENTES NA FASE CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS

Ana Paula dos Reis Velloso Siciliano

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Salles Xavier

Tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-graduação em Medicina, área de concentração em Cardiologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do titulo de Doutor em Cardiologia.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marcelo Iorio Garcia

Prof. Dr. Aristarco Gonçalves Siqueira-Filho

Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa

Prof. Dr. Aristarco Gonçalves Siqueira-Filho

Prof. Dr. Claudio Pereira da Cunha

Prof. Dr. Ademir Baptista da Cunha

Rio de Janeiro,RJ
Julho 2010

À minha linda menininha, Maria Izabel, hoje com 1 ano e 4 meses,

meu maior presente.

À minha outra pequena, ainda em gestação, que em breve virá

completar a nossa alegria.

O que sabemos, saber que o sabemos

Aquilo que não sabemos, saber que não o sabemos: eis o verdadeiro saber.

Confúcio

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Dr. Sérgio Salles Xavier, grande mestre e amigo.

Além de profundo conhecedor da medicina e da cardiologia, é também grande incentivador de seus alunos.

Sempre me estimulou a seguir em frente, não me deixa desistir dos desafios.

Hoje, disputado pelos médicos iniciantes na carreira acadêmica, ansiosos em defender suas teses de mestrado e doutorado, fico lisongeada em poder contar mais uma vez com o seu apoio e ajuda como orientador do meu projeto.

Ao Dr. Sérgio Salles Xavier, meu amigo Serginho, receba, mais uma vez, o meu mais profundo agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido Antonio, pelo apoio e incentivo sempre presentes.

Aos meus pais Izabel e João Paulo, pelo apoio familiar.

Ao Dr César Nascimento, chefe do Setor de Ecocardiografia do Instituto Nacional de Cardiologia, Laranjeiras, agradeço a ajuda quando precisei de tempo para finalizar a tese.

Aos amigos e brilhantes profissionais: Dra. Monica Luisa de Alcantara, Dr. Alex dos Santos Félix, Dra. Deise Peixoto Guimarães, Dra. Bertha Camillo e Dra. Maria Luisa Guerra pelo apoio sempre presente.

Aos muitos amigos do HUCFF, e aos queridos professores da Cardiologia, por todo o suporte oferecido.

ABREVIATURAS

ACC/AHA	-	*"American College of Cardiology/American Heart Association"*
AE	-	diâmetro atrial esquerdo
APRV	-	alteração primária da repolarização ventricular
AR	-	onda atrial reversa
ASE	-	*"American Society of Echocardiography"*
AVE	-	acidente vascular encefálico
BRD	-	bloqueio do ramo direito
BRE	-	bloqueio do ramo esquerdo
ECG	-	eletrocardiograma
ECO	-	ecocardiograma
EV	-	extra-sístole ventricular
FD	-	função diastólica
FE	-	fração de ejeção
HAS	-	hipertensão arterial sistêmica
HBAE	-	hemi-bloqueio anterior esquerdo
HEC	-	hospital Evandro Chagas
HR	-	*"hazard ratio"*
IC	-	insuficiência cardíaca
ic 95%	-	intervalo de confiança de 95%
ICC	-	insuficiência cardíaca congestiva
ICT	-	índice cardio-torácico
IM	-	insuficiência mitral
IPEC	-	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
NYHA	-	*"New York Heart Association"*
Onda E	-	onda de enchimento diastólico inicial
Onda A	-	onda de enchimento diastólico decorrente da sístole atrial
PD2	-	pressão diastólica final
TDM	-	tempo de desaceleração da onda E mitral
TRIV	-	tempo de relaxamento isovolumétrico
VE	-	ventrículo esquerdo
VED	-	diâmetro diastólico do VE
VES	-	diâmetro sistólico do VE
ZEI	-	zona eletricamente inativa

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 Avaliação da Função Diastólica pelo Ecocardiograma com Doppler	6
2.1.1 Fluxo Mitral	7
2.1.2 Fluxo de Veia Pulmonar	8
2.1.3 Padrões de Função Diastólica	8
2.2 Cardiopatia Chagásica	13
2.2.1 Fase Crônica da Doença de Chagas	13
2.2.2 Patogênese e Histopatologia	14
2.2.3 Aspectos Clínicos	15
2.2.4 Diagnóstico	18
2.2.5 História Natural	18
2.2.6 Tratamento	19
2.3 Classificação da Cardiopatia Chagásica Crônica	19
2.4 Valor Prognóstico da Função Diastólica nas Cardiomiopatias não Chagásicas	24
2.5 Função Diastólica na Cardiomiopatia Chagásica	28
3. OBJETIVOS	34
4. PACIENTES E MÉTODOS	35
4.1 Delineamento do Estudo	35
4.2 Seleção de Pacientes	36
4.3 Diagnóstico Sorológico da Doença de Chagas	37
4.4 Avaliação Clínica	38
4.5 Avaliação Eletrocardiográfica	38
4.6 Avaliação Radiológica	39
4.7 Avaliação Ecocardiográfica	39
4.8 Constituição e tipo da Coorte	41
4.9 Definição de Evento	41
4.9.1 Morte por Chagas e Morte Geral	41
4.9.2 Insuficiência Cardíaca	42
4.10 Análise Estatística	43
5- RESULTADOS	44
5.1 Características gerais da coorte	44
5.2 Seguimento da coorte	50
5.3 Comparação do perfil de morbidade do grupo de abandono com o grupo de seguimento completo	50
5.4 Análise de sobrevida	51
5.5 Análise de sobrevida livre de IC	59
6. DISCUSSÃO	64
6.1 Características gerais da população	64
6.2 Função diastólica e mortalidade	67
6.3 Função diastólica e insuficiência cardíaca	73
6.4 Limitações	76

7. CONCLUSÕES 78

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 79

ANEXOS 91

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Diagrama do fluxograma mitral, Doppler tissular e Modo M color, relativos aos padrões de função diastólica normal e anormal.	12
Figura 2	Fluxo de veia pulmonar normal	13
Figura 3	Padrões de função diastólica na população geral	47
Figura 4	Gráfico de distribuição de naturalidade	49
Figura 5	Curva de sobrevida da coorte livre de morte por cardiopatia chagásica	52
Figura 6	Causas de óbito da coorte geral	53
Figura 7	Mortalidade por cardiopatia chagásica de acordo com o padrão da função diastólica ao ECO admissional	54
Figura 8	Sobrevida cumulativa em relação ao tempo (em meses) estratificada pela a função diastólica	55
Figura 9	Sobrevida livre de morte por cardiopatia chagásica, estratificada pela função diastólica no grupo de pacientes com disfunção moderada/grave	58
Figura 10	Sobrevida livre de morte por cardiopatia chagásica, estratificada pelo padrão restritivo no grupo de pacientes com disfunção moderada/grave	59
Figura 11	Sobrevida livre de IC estratificada pela função diastólica	60
Figura 12	Sobrevida livre de IC estratificada pela função diastólica no grupo de pacientes com ecocardiograma alterado	63

LISTA DE QUADROS E TABELAS

		Pág.
Quadro 1	Apresentação clínica da cardiopatia chagásica crônica	18
Quadro 2	Classificação da cardiopatia na Doença de Chagas – OMS/OPAS 1974	21
Quadro 3	Classificação "Los Andes" de cardiopatia	22
Quadro 4	Proposta de classificação do acometimento cardíaco na doença de Chagas	22
Quadro 5	Classificação das formas clínicas da cardiopatia chagásica crônica, de acordo com o consenso brasileiro em doença de Chagas	24
Tabela 1	Características clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas (população geral)	45
Tabela 2	Medicações em uso na última consulta (população geral)	45
Tabela 3	Características ecocardiográficas – variáveis categóricas (população geral)	46
Tabela 4	Características ecocardiográficas – variáveis contínuas (população geral)	46
Tabela 5	Naturalidade da população da coorte	48
Tabela 6	Taxa de abandono e tipo de seguimento	50
Tabela 7	Comparação entre as variáveis categóricas relacionadas à morbidade no grupo de abandono e no grupo de seguimento completo	51
Tabela 8	Análise univariada de Cox: função diastólica e morte por cardiopatia chagásica	56
Tabela 9	Análise univariada de Cox: função diastólica e morte por cardiopatia chagásica ajustada para fração de ejeção	56
Tabela 10	Análise multivariada de Cox: função diastólica e morte por cardiopatia chagásica ajustada para presença de disfunção moderada/grave	56
Tabela 11	Análise multivariada de Cox: função diastólica e morte por cardiopatia chagásica ajustada para IC prévia, disfunção moderada/grave e presença de EV	57

Tabela 12	Análise multivariada de Cox no grupo de pacientes com disfunção moderada/grave: função diastólica e morte por cardiopatia chagásica ajustada para fração de ejeção e presença de IC prévia	58
Tabela 13	Análise univariada de Cox: função diastólica e risco de IC	60
Tabela 14	Análise multivariada de Cox: função diastólica e risco de IC ajustado pela presença de ecocardiograma alterado	61
Tabela 15	Análise multivariada de Cox: função diastólica e risco de IC ajustado pela fração de ejeção	61
Tabela 16	Análise multivariada de Cox: função diastólica e risco de IC ajustado pela presença de ecocardiograma alterado e fração de ejeção	61
Tabela 17	Análise multivariada de Cox: função diastólica e risco de IC ajustado pela fração de ejeção no grupo de pacientes com ecocardiograma alterado	62

RESUMO

Fundamentos: A função diastólica (FD) é um importante preditor prognóstico em diversas cardiopatias. Seu valor prognóstico na doença de Chagas (DC), no entanto, ainda não foi estabelecido.

Objetivos: 1. Avaliar o valor prognóstico da função diastólica, em relação à mortalidade por cardiopatia chagásica crônica, em uma grande série de pacientes na fase crônica da doença de Chagas.
2. Avaliar o valor prognóstico da função diastólica na predição de novos casos de insuficiência cardíaca.

Métodos: Foram incluídos 992 pacientes consecutivos com sorologia positiva para DC e sem evidências de cardiopatia não chagásica. Todos foram submetidos a um protocolo de avaliação clínica, eletrocardiográfica e ecocardiográfica. A função diastólica foi avaliada ao Doppler através da análise do fluxo mitral, sendo classificada como normal (NL), alteração no relaxamento (AR), pseudonormal (PN) e restritiva (R). Na análise univariada foi utilizado o teste do chi-quadrado ou exato de Fisher, para comparação de variáveis categóricas e os testes T de Student ou Mann-Whitney U para comparação de variáveis numéricas, de acordo com o padrão de distribuição. Na análise multivariada foi utilizado o modelo de risco proporcional de Cox. Curvas de Kaplan-Meyer foram construídas e comparadas através do teste de log-rank.

Resultados: A média de idade dos pacientes foi de 46 ± 11 anos, com leve predomínio do sexo feminino (54%). O tempo médio de acompanhamento foi de 63 ± 40 meses, com taxa de seguimento completo de 91,5%. Neste período, ocorreram 59 óbitos (43 de origem cardíaca) e 44 novos casos de IC. Na análise univariada, graus crescentes de disfunção diastólica se associaram a um risco também crescente de morte por cardiopatia chagásica (N: 0,5%; AR: 6%; PN: 7,5% e R: 70,5% - p<0,0001). Na análise multivariada ajustada para outros preditores prognósticos (função sistólica do VE, extrassístoles ventriculares e IC prévia) a função diastólica permaneceu como preditor independente de morte por cardiopatia chagásica (HR-ic95%-valor p): AR(4,72-1,18-18,82-p=0,028); PN(2,03-0,34-11,98-p=0,434); R(16,38-3,27-81,94-p=0,001). Da mesma forma, a FD também foi preditora de desenvolvimento de IC tanto na análise univariada quanto na multivariada após ajuste para outras variáveis independentes de risco, como presença de alteração ecocardiográfica e fração de ejeção (HR-ic95%-valor p): AR (2,52-0,76-8,36-p=0,131); PN(4,90-1,32-18,11-p=0,017); R(4,48-0,92-21,75-p=0,062).

Conclusão: Nesta grande série não selecionada de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, o padrão restritivo foi um preditor independente de mortalidade por cardiopatia chagásica crônica. O padrão pseudonormal foi um preditor prognóstico independente de desenvolvimento de IC. O padrão do tipo alteração no relaxamento foi um preditor de mortalidade por cardiopatia chagásica, mas não de desenvolvimento de IC.

ABSTRACT

Fundaments: Diastolic function represents a strong predictor of outcome in several cardiomyopathies. Its prognostic value in Chagas' disease (CD) has not been fully studied.

Objectives: 1. To evaluate the prognostic value of diastolic function, as a predictor of mortality, within a substantial number of chronic Chagas' disease patients.
2. To evaluate the prognostic value of diastolic function, as a predictor of new cases of heart failure (HF).

Methods: A total of 992 consecutive patients, with positive sorology tests for Chagas' disease and no other proven cardiomyopathy, were selected. All of them underwent clinical exam, eletrocardiogram (ECG), chest X-ray and echocardiogram (ECHO) on admission. Dopplerfluxometry of mitral flow was used to evaluate diastolic function, furtherly classified as either normal (NL), abnormal relaxation (AR), pseudonormal (PN) or restrictive (R). On univariate analysis, comparisons between groups for continuous data were performed using unpaired Student T test or the Mann-Whitney U test, depending on the distribution of the variable. Differences between proportions were assessed by Chi-square analysis or the exact Fisher's test. On multivariate analysis, the cox regression model was conducted. Survival curves were obtained and compared using the log-rank test.

Results: The mean age was 46 ± 11 years, and a slight female predominance was observed (54%). The median follow up time was 63 ± 40 months. Nighty-one percent of patients were completely followed up. There were 59 deaths (43 cardiac in origin) and 44 new cases of heart failure (HF). On univariate analysis, DF was able to predict mortality due to Chagas' heart disease (N: 0.5%; DR: 6%; PN: 7.5% e R: 70.5% - $p<0.0001$). On multivariate analysis adjusted to other prognostic factors, DF remains as an independent predictor of mortality due to Chagas' cardiomyopathy (HR-CI-pvalue): DR(4.72-1.18-18.82-p=0.028); PN(2.03-0.34-11.98-p=0.434); R(16.38-3.27-81.94-p=0.001). Likewise, DF also predicted new cases of HF on the univariate and multivariate analysis (HR-CI-pvalue): DR (2.52-0.76-8.36-p=0.131); PN(4.90-1.32-18.11-p=0.017); R(4.48-0.92-21.75-p=0.062).

Conclusion: In this large series of unselected chronic Chagas' disease patients, restrictive filling was an independent predictor of mortality due to Chagas cardiomyopathy. Pseudonormal filling was an independent predictor of new cases of HF. Abnormal relaxation was an independent predictor of mortality but not of HF.

Capítulo I - INTRODUÇÃO

A doença de Chagas resulta da infecção pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e foi descrita pela primeira vez em 1909 pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas.[1] Em estudos consecutivos este genial pesquisador descreveu o agente etiológico, o vetor transmissor, diversos reservatórios naturais, o ciclo da doença, as manifestações clínicas e prognósticas, em uma descrição sem precedentes na história da medicina.

Segundo dados do Banco Mundial (1993), a doença de Chagas produziu, na América Latina, o maior ônus de enfermidade entre as denominadas doenças tropicais. Somente as infecções respiratórias agudas, as doenças diarreicas e a síndrome de imunodeficiência adquirida produzem um ônus mais elevado do que a doença de Chagas.

A manifestação clínica mais comum, a cardiopatia chagásica crônica, representa importante causa de insuficiência cardíaca (IC) no Brasil, sendo a etiologia mais comum entre as diversas cardiomiopatias nos países sul-americanos.[2] A doença de Chagas representa a principal causa de lesões cardíacas em adultos jovens economicamente produtivos nas áreas endêmicas da América Latina. Considerando-se o contingente de indivíduos jovens contaminados, ainda em formas assintomáticas, o impacto sócio-econômico secundário à IC associada à doença de Chagas deverá persistir por décadas.[3,4]

O envolvimento cardíaco é determinante fundamental da história natural da doença. Entretanto, não são conhecidos os mecanismos que influenciam o padrão evolutivo da cardiopatia chagásica crônica em cada indivíduo. Evidências indicam que o seu prognóstico depende da gravidade do acometimento miocárdico.

A partir da década de 80, um programa nacional de combate ao vetor objetivando a interrupção do ciclo domiciliar e peridomiciliar da transmissão do parasita e envolvendo o controle dos vetores, reservatórios animais e humanos, além da melhoria nas condições habitacionais e o controle sorológico efetivo nos bancos de sangue, resultou em uma significativa redução na transmissão da doença.

Em junho de 1991, em Brasília, os ministros da saúde da Argentina, Brasil, Bolívia, Chile, Paraguai e Uruguai lançaram a "Iniciativa para eliminação da doença de Chagas".[5] O principal vetor de transmissão nesses países, o *T. infestans,* é intradomiciliar, de modo que a implementação sustentada de medidas de controle eficazes interrompeu com sucesso a transmissão da doença de Chagas nesses locais.

Na ocasião, eram 11 milhões o número de pessoas infectadas nesses países e 50 milhões o número de pessoas sob risco, o que representava 62% da prevalência de indivíduos infectados em todo o continente.[6]

Dados atuais referentes à desinfestação das casas, rastreamento nos bancos de sangue e incidência de infecção indicam que a transmissão vetorial e transfusional da doença de Chagas foi interrompida no Uruguai em 1997, no Chile em 1999 e no Brasil em 2006.[7-16]

Os avanços no controle da doença alcançados no período de 1991-2006 mudaram o modelo epidemiológico da doença. Isso torna-se importantíssimo se considerarmos o fato de que em 1975 o Brasil possuía a maior área endêmica de doença de Chagas do continente, correspondente a 36% do território brasileiro.[6]

O forte impacto dos programas de controle fica evidenciado na drástica redução da mortalidade associada à doença de Chagas: 45 mil mortes anuais em 1980 para 12.500 mortes em 2006, correspondentes a uma redução de 70% na taxa de mortalidade. Com relação ao

número de novos casos da doença, houve uma redução neste mesmo período de 700 mil para cerca de 41 mil; da mesma forma, a prevalência da doença caiu de 30 milhões para 15 milhões e a população sob risco de 100 milhões em 1980 para 28 milhões em 2006. O número de países endêmicos caiu de 18 em 1983 para 15 em 2006.[16]

Como pode-se observar, mesmo com a implementação de ações eficazes na redução de sua incidência, resta ainda um significativo número de casos prevalentes. Desta forma, as atenções hoje estão voltadas para o grande contingente de pacientes já infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, uma parcela significativa dos quais (30-40%) irá desenvolver a cardiopatia chagásica crônica (CCC), forma clínica mais prevalente e a maior determinante de sua gravidade. Identificar precocemente o acometimento cardíaco, determinar a sua gravidade, conhecer os seus mecanismos de óbito e determinar marcadores prognósticos são etapas fundamentais para que uma abordagem terapêutica mais eficaz possa ser oferecida a estes pacientes.

O acometimento cardíaco pelo *T. cruzi* determina síndromes clínicas diversas, que podem apresentar-se isoladamente ou em conjunto: arritmias, IC, tromboembolismo e morte súbita. É a cardiomiopatia de pior prognóstico, quando comparada às outras etiologias.[17-19]

O prognóstico da cardiopatia chagásica crônica é determinado principalmente pelo grau da disfunção miocárdica e pela presença de sintomas de insuficiênca cardíaca congestiva.[20] Porém, pacientes com a mesma fração de ejeção podem ter diferentes apresentações clínicas, com prognósticos variáveis. Assim sendo, diversos outros fatores prognósticos vêm sendo estudados, objetivando um melhor entendimento desta cardiopatia e uma melhor estratificação de risco nestes pacientes, buscando identificar indivíduos que poderiam se beneficiar de uma terapêutica mais agressiva, incluindo o transplante cardíaco.

Recentemente, em 2006, Rassi e cols. desenvolveram um escore para avaliação do risco de morte em pacientes com envolvimento cardíaco pela doença de Chagas. Esse escore foi derivado a partir da combinação de preditores independentes de morte e foi validado numa coorte independente de pacientes.[21] Na análise multivariada, foram identificados seis fatores prognósticos associados ao risco de morte cardíaca pela doença de Chagas, e cada um deles recebeu um número de pontos proporcional ao seu coeficiente de regressão: classe funcional III ou IV pela NYHA, cardiomegalia à radiografia de tórax (5 pontos), disfunção sistólica do VE ao ecocardiograma (3 pontos), baixa voltagem do QRS no eletrocardiograma (2 pontos) e sexo masculino (2 pontos). Porém, o estudo subutilizou informações prognósticas, pois não estratificou os diferentes graus de disfunção sistólica e também não incluiu dados referentes à análise da função diastólica. Portanto, dados referentes à avaliação da função diastólica não foram testados durante a elaboração desse escore de risco.

A função diastólica representa importante parâmetro na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), estando relacionada à classe funcional e à sobrevida, e sendo pouco estudada na cardiomiopatia chagásica.

Em pacientes com IC, há uma frágil correlação entre os parâmetros de função sistólica do VE e a capacidade aeróbica.[22] Vários estudos têm enfatizado a relação da função diastólica com a limitação funcional em pacientes com cardiomiopatia dilatada e função sistólica reduzida.[23,24] São descritas, na doença de Chagas, alterações precoces da função diastólica detectadas através de diferentes modalidades ecodopplercardiográficas, em pacientes nas formas indeterminada e cardíaca da doença.[25-30]. Essas alterações refletiriam a restrição miocárdica decorrente da distensibilidade reduzida, provocada pelo caráter fibrosante da cardiopatia chagásica crônica, havendo evidências de que a disfunção diastólica precederia a sistólica.[30]

Em pacientes com cardiomiopatia dilatada e isquêmica, a presença de disfunção diastólica com fluxo mitral de padrão restritivo ao ecocardiograma com Doppler confere importante valor prognóstico, independente do grau de disfunção sistólica e do consumo de oxigênio (VO_2) de pico. [31]

O valor prognóstico da função diastólica na cardiomiopatia dilatada está bem estabelecido e confere um risco adicional a outras variáveis de risco sabidamente conhecidas, como a classe funcional pela NYHA e a fração de ejeção do VE. Porém, na cardiomiopatia chagásica, o valor prognóstico da função diastólica ainda não foi adequadamente estudado. Terapias recentes, farmacológicas e não farmacológicas, tornam fundamental essa informação prognóstica, tanto na avaliação do risco de morte cardíaca, quanto para o acompanhamento desses pacientes e orientação terapêutica.

Capítulo II - REVISÃO DA LITERATURA

Inicialmente, será abordada a avaliação da função diastólica ao ecocardiograma bidimensional com análise Dopplerfluxométrica, seguida por uma descrição detalhada da cardiopatia chagásica crônica e sua classificação. Por último, serão descritos os principais estudos existentes na literatura que relacionam a função diastólica com as cardiomiopatias em geral e com a cardiomiopatia chagásica crônica.

Na revisão de literatura da presente tese, foi realizada uma busca no Pub Med com as seguintes palavras chaves: “Chagas Disease”, “Diastolic Function”, “Prognosis”, “Heart Failure”; além da busca por fontes não indexadas, como a Revista Brasileira de Ecocardiografia, a revista da SOCERJ, e banco de teses.

2.1 Avaliação da Função Diastólica pelo Ecocardiograma com Doppler

A diástole é comumente definida como o tempo entre o fechamento da válvula aórtica e o fechamento da válvula mitral.

Ela é composta de quatro fases:[32]

1. A primeira é o relaxamento isovolumétrico, um processo ativo e dependente de energia, que causa rápida queda na pressão ventricular esquerda.
2. A segunda é a fase de enchimento diastólico rápido, que se inicia quando a pressão ventricular esquerda cai abaixo da pressão atrial esquerda, provocando a abertura da válvula mitral. Habitualmente, 80% do enchimento do ventrículo esquerdo (VE) ocorre nesta fase, que é representada pela onda “E” ao Doppler do fluxo mitral.

3. A terceira fase é denominada diastase e decorre da redução do gradiente AE-VE, produzindo um período de pequena alteração na pressão e no volume ventricular esquerdo.
4. A fase final decorre da sístole atrial, com aumento da pressão atrial esquerda, criando um gradiente de pressão transmitral e sendo responsável por 15-20% do enchimento ventricular esquerdo em indivíduos normais. É representado pela onda "A" ao Doppler mitral.

O ecocardiograma com mapeamento de fluxos ao Doppler constitui o principal instrumento para avaliação não invasiva da função diastólica ventricular esquerda.[33,34]

2.1.1 Fluxo mitral

A avaliação da função diastólica pelo Doppler mitral é realizada através do posicionamento do volume de amostra do Doppler pulsado entre as extremidades da válvula mitral, no corte apical quatro câmaras. Com isto, são obtidas duas ondas "E" e "A", sendo a onda "E" a onda de enchimento diastólico inicial (fase de enchimento rápido) e a onda "A" a onda de enchimento decorrente da sístole atrial.

Para caracterizar os diversos padrões de função diastólica, deve-se medir o pico de velocidade da onda "E", o pico de velocidade da onda "A", a relação E/A; além do tempo de desaceleração do fluxo mitral (TDM) e do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

O TDM compreende o intervalo de tempo entre o pico da onda "E" e a sua extrapolação à linha de base. O TRIV compreende o intervalo de tempo entre o fechamento da válvula aórtica e a abertura da válvula mitral.

O fluxo mitral tem sido reconhecido como fator prognóstico e determinante da capacidade funcional na IC.[22, 24, 35-47] A relação E/A e o tempo de desaceleração da onda "E" estão fortemente associados à pressão média do átrio esquerdo em pacientes com disfunção

sistólica.[46] Em pacientes com IC e comprometimento acentuado da função ventricular, o tempo de desaceleração da onda "E" é o melhor preditor da pressão capilar pulmonar, fornecendo importantes informações prognósticas aditivas às variáveis clínicas.[38,48]

2.1.2 Fluxo de veia pulmonar

A avaliação do fluxo de veia pulmonar pelo Doppler complementa o fluxo mitral na avaliação da função diastólica.

O padrão típico de fluxo compreende as ondas sistólica, diastólica e atrial reversa.

A onda sistólica possui dois componentes: um componente relacionado ao relaxamento atrial (velocidade sistólica inicial), e o outro, que ocorre na sístole média-final, e que está relacionado ao aumento da pressão venosa pulmonar.[49]

A onda diastólica ocorre após a abertura da válvula mitral, e está relacionada à onda "E" do fluxo mitral, uma vez que o átrio esquerdo funciona como um conduto passivo de fluxo durante a diástole inicial.

Com a contração atrial, o aumento da pressão atrial esquerda resulta num fluxo reverso nas veias pulmonares (onda atrial reversa – AR).

É importante medir tanto o pico de velocidade da onda AR quanto a sua duração, pois ambos estão relacionados com a PD2 do VE.

2.1.3 Padrões de função diastólica

Função diastólica normal:

No indivíduo normal, a velocidade da onda "E" geralmente encontra-se abaixo de 1 m/s, o TDM está entre 160-220 ms e a relação E/A é maior do que 1.

Porém, tanto o relaxamento quanto a complacência miocárdica se alteram com a idade, de modo que no idoso existe uma maior contribuição da sístole atrial no enchimento diastólico.[32]

Alteração no relaxamento do VE (disfunção diastólica grau 1):

Em todos os tipos de cardiopatia, a anormalidade inicial do enchimento diastólico é a redução do relaxamento miocárdico, maior do que o esperado para a idade.

Neste estágio inicial de disfunção diastólica, tipicamente a velocidade da onda "E" encontra-se reduzida, ocorrendo o inverso com a onda "A", produzindo uma relação E/A abaixo de 1.

O TDM e o TRIV encontram-se prolongados, pois a abertura da válvula mitral ocorre tardiamente e o gradiente de pressão transmitral inicial está reduzido, o que diminui o enchimento na diástole inicial e retarda o equilíbrio de pressões entre o AE e o VE.

No fluxo de veias pulmonares ocorre aumento da onda sistólica. A duração e velocidade da onda AR estão habitualmente normais; podendo estar alteradas se houver aumento da PD2 do VE.

Tal padrão de disfunção diastólica geralmente se associa à pressão atrial esquerda normal em repouso, particularmente em pacientes com disfunção miocárdica (fração de ejeção abaixo de 40%).[49]

Padrão Restritivo (disfunção diastólica graus 3 e 4):

Este grau avançado de disfunção diastólica se caracteriza por um significativo aumento da pressão atrial esquerda, o que resulta em abertura precoce da válvula mitral. Consequentemente, há uma redução do TRIV e um maior gradiente transmitral inicial, gerando uma velocidade aumentada da onda "E".

O enchimento diastólico inicial num ventrículo pouco complacente causa um rápido aumento da pressão diastólica inicial do VE, com rápida equalização de pressões entre AE e VE, o que produz redução do TDM.

A contração atrial aumenta a pressão atrial esquerda, porém tanto a velocidade quanto a duração da onda "A" encontram-se reduzidas, uma vez que há um aumento, ainda mais rápido, da pressão ventricular esquerda.

Assim sendo, a fisiologia restritiva se caracteriza por aumento da velocidade de "E", redução da velocidade de "A", redução do TDM (< 160 ms) e do TRIV (< 70 ms). Tipicamente, a relação E/A encontra-se acima de 2.

É importante salientar que o relaxamento ventricular se mantém alterado, porém encontra-se mascarado pela redução da complacência do VE, com marcado aumento da pressão atrial esquerda.

No fluxo de veia pulmonar, observa-se diminuição da onda sistólica, com aumento da duração da onda AR devido ao aumento da pressão atrial esquerda com redução de sua complacência.

O padrão restritivo pode ser subdividido em reversível e irreversível, o primeiro denotando a regressão do grau de disfunção diastólica através de manobras para redução da pré-carga, como Valsalva, uso de nitroglicerina sublingual e uso de diuréticos.

O padrão restritivo irreversível está associado a pior prognóstico nos pacientes com IC.[49]

Padrão Pseudo-Normal (disfunção diastólica grau 2):

Este padrão é encontrado na transição da disfunção diastólica do tipo alteração no relaxamento para o padrão restritivo, e se assemelha ao padrão normal do fluxo mitral (E/A de 1 a 1,5 e TDM normal – 160 a 200 ms).

Resulta de um moderado aumento da pressão atrial esquerda superposto na anormalidade do relaxamento miocárdico. Em pacientes com cardiopatia subjacente, este padrão representa progressão da doença cardíaca.[49]

Representa um moderado estágio de disfunção diastólica, podendo ser distinguido do padrão normal através de critérios outros que não o fluxo mitral:

- Em pacientes com aumento do diâmetro do VE, disfunção sistólica ou hipertrofia parietal, é esperado que haja uma alteração do relaxamento miocárdico, de modo que a relação E/A normal sugere um aumento superposto da pressão atrial esquerda.
- Redução da pré-carga através da manobra de Valsalva ou nitroglicerina sublingual pode desmascarar a alteração do relaxamento subjacente, reduzindo a relação E/A para abaixo de 1.
- A avaliação do fluxo de veia pulmonar poderá demonstrar uma onda sistólica menor do que a diastólica, aumento da velocidade da onda AR (> 35 cm/s) ou de sua duração em relação à onda "A" do fluxo mitral (diferença > 20 ms).

Mais recentemente, outros métodos ecocardiográficos podem ajudar na diferenciação entre o padrão normal e o pseudo-normal, e são eles: Modo-M color do fluxo mitral e o Doppler tissular.

O primeiro avalia a velocidade de propagação do fluxo mitral utilizando o Modo-M color. Disfunção diastólica crescente está associada à redução progressiva da velocidade de propagação do fluxo mitral, que pode ser quantificada através desta técnica.

Em relação ao Doppler tissular, a análise da função diastólica é realizada através da medida das velocidades diastólicas do anel mitral, que refletem o seu deslocamento longitudinal. Da mesma forma que no fluxo mitral, existem duas ondas diastólicas, aqui

denominadas E' e A', que são independentes da pré-carga, estando, portanto, alteradas no padrão pseudo-normal, notando-se redução da velocidade de ambas (geralmente com E'<A').

Faz-se importante ressaltar que, na grande maioria dos casos, a análise isolada do fluxo mitral permite o diagnóstico do padrão de função diastólica de forma acurada, tendo sido utilizada na maioria dos estudos existentes na literatura. Os métodos mais recentes possibilitam o refinamento da avaliação da função diastólica, podendo detectar alterações precoces, e também ajudam no diagnóstico diferencial entre os padrões normal e pseudo-normal.

Diagrama dos diversos padrões de função diastólica ao Doppler mitral, Doppler tissular, Modo-M color e fluxo de veia pulmonar, estão representados nas figuras 1 e 2.

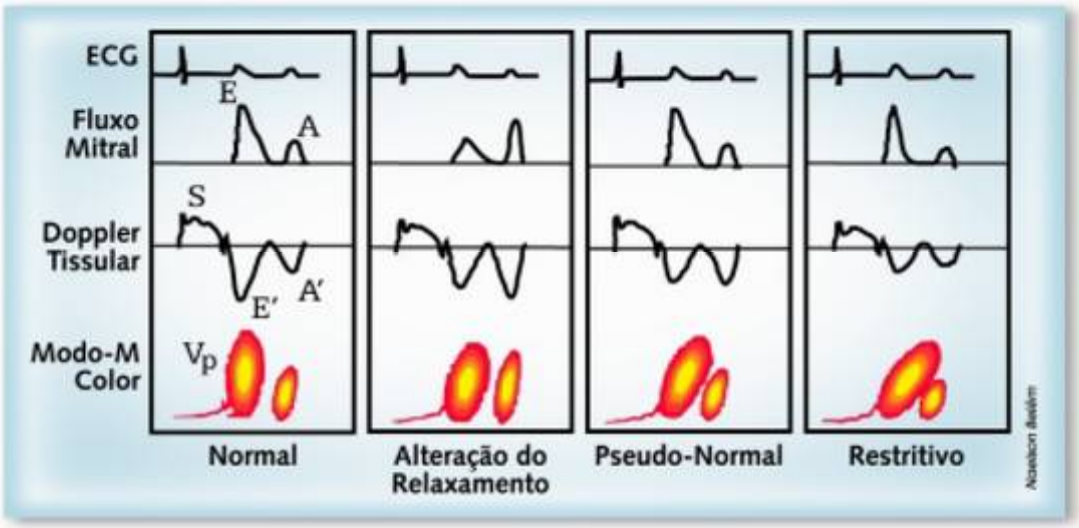
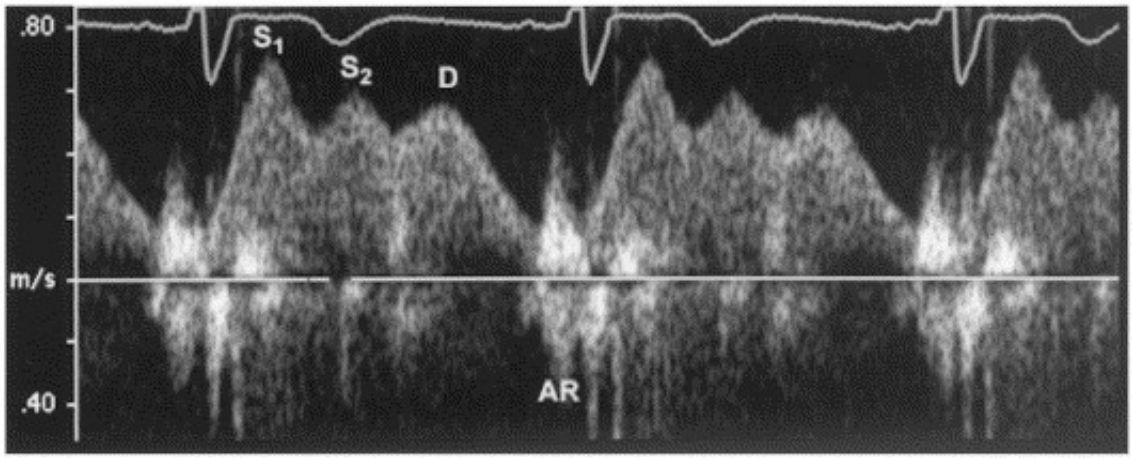


Figura 1: Diagrama do fluxograma mitral, Doppler tissular e Modo-M color, relativos aos padrões de função diastólica normal e anormal. Adaptado de Appleton e cols. por Souza.[50]



S1: primeiro componente da onda sistólica; S2: segundo componente da onda sistólica; D: onda diastólica; AR: onda atrial reversa

Figura 2: Fluxo de veia pulmonar normal[48]

2.2 Cardiopatia Chagásica

2.2.1 Fase crônica da Doença de Chagas

A infecção pelo *T. cruzi* em humanos é vitalícia, sem remissões espontâneas, e se apresenta em diferentes estágios:[51]

- somente 3% das pessoas infectadas (a maioria crianças de áreas endêmicas) desenvolvem miocardite aguda clinicamente manifesta;
- dez a trinta anos após, cerca de 30-40% dos infectados irão desenvolver a cardiopatia chagásica crônica, com uma parcela destes evoluindo finalmente para o estágio de IC.
- até o aparecimento das manifestações cardíacas, os pacientes permanecem na fase da doença dita indeterminada ou, podem evoluir para a forma digestiva (caso desenvolvam alterações esofageanas e/ou intestinais).

A fase indeterminada pressupõe a ausência completa de sintomas, de alterações ao exame físico, de anormalidades eletrocardiográficas e de alterações radiológicas cardíacas, esofágicas e do cólon.[3] Entretanto, mesmo nesta fase, anormalidades cardíacas discretas podem ser detectadas ao teste ergométrico e ao ecocardiograma, como por exemplo a

presença de déficit cronotrópico no primeiro e de alterações segmentares secundárias a fibrose e/ou pequenos aneurismas apicais neste último.[52,53] Diversos estudos demonstram que os indivíduos que permanecem na fase dita indeterminada da doença, com ECG normal, apresentam prognóstico excelente.[54-56]

A maior parte dos indivíduos infectados (cerca de 50- 60%) nunca desenvolverá alterações crônicas da doença, embora possam ser reconhecidos por testes sorológicos. Nos outros pacientes, alterações digestivas (megaesôfago e/ou megacólon) e/ou cardíacas irão se desenvolver, em um período variável de tempo, geralmente 10 a 30 anos após a infecção aguda.[57]

2.2.2 Patogênese e histopatologia

Os mecanismos patogenéticos responsáveis pelo acometimento cardíaco na fase crônica da doença não são ainda completamente compreendidos, porém, fatores relacionados ao sistema imunológico, ao sistema nervoso autônomo e alterações micro-vasculares vêm sendo considerados.[58-60] A desproporção entre a extensão da lesão miocárdica e a dificuldade em se demonstrar, em estudos histológicos convencionais, a presença do protozoário no miocárdio, sugere a presença de mecanismos auto-imunes.[61] Estudos mais recentes utilizando técnicas imuno-histoquímicas têm demonstrado a presença do antígeno do *T. cruzi*, geralmente nas áreas com maior processo inflamatório, sugerindo uma ação patogênica direta do protozoário.[62,63] É possível que ambos os mecanismos (ação direta do parasita e resposta imune a um estimulo antigênico constante) estejam envolvidos. Disfunção autonômica secundária à destruição ganglionar com consequente aumento do tônus simpático também tem sido implicada na gênese da cardiopatia chagásica, principalmente no que se refere às arritmias malignas.[64,65]

Do ponto de vista histopatológico, a cardiopatia chagásica crônica se caracteriza pela presença de miocardite focal, fibrosante, de natureza lentamente progressiva, podendo acometer tanto o sistema de condução, quanto o miocárdio atrial e ventricular.

O acometimento miocárdico é geralmente segmentar, com formação de aneurismas e predisposição maior a fenômenos trombo-embólicos.

A estimulação antigênica constante, a natureza focal da miocardite, a intensidade da fibrose e a associação frequente de lesão do miocárdio contrátil com lesão do sistema especializado de condução e do sistema nervoso autonômico, são responsáveis por diversos aspectos peculiares da cardiopatia chagásica crônica, que incluem:

- padrão segmentar de acometimento miocárdico, com formação de aneurimas
- associação de bradiarritmias com disfunção miocárdica
- grande potencial arritmogênico ventricular, manifestado por elevada densidade de extra-sistolia e por alta incidência de morte súbita
- fenômenos trombo-embólicos frequentes

2.2.3 Aspectos clínicos

A apresentação clínica da cardiopatia chagásica crônica é bastante variável; em séries não selecionadas, a maioria dos pacientes é assintomática.

Quando presentes, os sintomas também podem ser bastante variáveis e incluem os decorrentes de bradiarritmias ou taquiarritmias (palpitações, pré-síncope ou síncope), IC ou fenômenos trombo-embólicos (geralmente AVE isquêmico). Morte súbita pode ser a forma de apresentação inicial da doença. Dor precordial ou retro-esternal de características anginosas,

na ausência de doença coronariana, ocorre frequentemente e tem sido atribuída a alterações micro-vasculares ou esofageanas, podendo simular a cardiopatia isquêmica.[66]

As principais formas de apresentação clínica da cardiopatia chagásica crônica estão descritas no Quadro 1.[67]

Arritmias constituem manifestação frequente da cardiopatia chagásica, ocorrendo em pelo menos metade dos pacientes. Extra-sistolia ventricular isolada e repetitiva, incluindo episódios de taquicardia ventricular não sustentada, são achados comuns em Holter de 24 horas e se correlacionam com a gravidade da disfunção ventricular, embora também possam ocorrer em pacientes com função sistólica preservada.[68,69] Taquicardia ventricular não sustentada é encontrada em 90% dos pacientes com insuficiência cardíaca, prevalência superior à descrita em outras cardiomiopatias, demonstrando a natureza arritmogênica da cardiopatia chagásica. Taquicardia ventricular sustentada, geralmente monomórfica, é bem menos frequente, mas de extrema importância por ser um forte preditor prognóstico de morte súbita, ocorrendo geralmente em pacientes com ecocardiograma alterado (disfunção miocárdica e/ou fibrose).[20,70,71] Outros marcadores de risco de morte súbita incluem a presença de disfunção miocárdica avançada, síncope ou pré-síncope, insuficiência cardíaca, desvio do eixo elétrico da onda T e dispersão do intervalo QT maior ou igual a 65 mseg.[72-74]

Insuficiência cardíaca é outra importante manifestação clínica da cardiopatia chagásica crônica, predominando no sexo masculino[75], com maior frequência entre trinta e quarenta anos de idade, podendo, no entanto, manifestar-se em qualquer momento de seu período evolutivo. O déficit contrátil nas fases avançadas da doença é tipicamente difuso, com dilatação cardíaca global, comportando-se hemodinamicamente como cardiomiopatia dilatada.[76-77] A IC de etiologia chagásica é geralmente de padrão biventricular, com predomínio das manifestações de insuficiência ventricular direita em relação às de congestão

pulmonar.[2] O predomínio dos sinais e sintomas de congestão venosa sistêmica pode ser explicado pelo acometimento precoce e frequente do VD, muitas vezes causando depressão importante da função ventricular direita.[2]

O aparecimento de sintomas de IC confere um prognóstico sombrio a esta cardiomiopatia, uma vez que diversos estudos demonstram queda importante da expectativa de vida[78,79], que pode chegar em alguns relatos a apenas 47% em um ano e 9% em cinco anos[54], dependendo da gravidade dos sintomas e da classe funcional pela "New York Heart Association" (NYHA).

Além disto, pacientes com IC de etiologia chagásica apresentam pior prognóstico, independentemente da gravidade dos sintomas, quando comparados a pacientes com cardiopatia isquêmica e cardiomiopatia dilatada idiopática.[17,80]

Trombo-embolismo sistêmico ou pulmonar são relativamente frequentes e não raramente constituem a manifestação inicial da doença.[81,82] Embolia sistêmica geralmente se manifesta como AVE isquêmico, ocorre com frequência superior a de outras cardiopatias e pode surgir mesmo em pacientes sem acometimento importante da função ventricular. Os principais preditores independentes de embolia cerebral definidos em um estudo longitudinal prospectivo foram: idade superior a 48 anos, alteração primária da repolarização ventricular no ECG, aneurisma apical e fração de ejeção do VE menor que 50%.[82]

Quadro 1: Apresentação clínica da cardiopatia chagásica crônica. Adaptado de Xavier e cols.[67]

Assintomático
História epidemiológica positiva
Teste sorológico de rotina em banco de sangue
Alteração eletrocardiográfica*
Alteração ecocardiográfica**
Sintomático
Palpitações, pré-síncope, dor precordial,dispnéia
Bradiarritmias (de origem sinusal e/ou átrio-ventricular)
Taquiarritmias
Insuficiência cardíaca
Tromboembolismo (pulmonar ou sistêmico)
Morte súbita

* As seguintes alterações podem ser encontradas: BRD isolado ou associado a HBAE, extra-sistolia ventricular isolada ou repetitiva, alteração primária da repolarização ventricular, bradiarritmias sinusais, bloqueio átrio-ventricular, zona eletricamente inativa, BRE.

** Alterações da contratilidade miocárdica com padrão difuso ou segmentar, frequentemente com aneurismas apicais e acometimento fibro-necrótico da parede ínfero-posterior e do segmento basal do septo anterior.

2.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Chagas se baseia na presença de anticorpos dirigidos contra antígenos do *T. cruzi* demonstrados por pelo menos dois testes sorológicos distintos (geralmente imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta ou ELISA -"Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay"). Diagnóstico parasitológico, pela demonstração de parasitemia por xenodiagnóstico ou PCR – "Polymerase Chain Reaction", não é rotineiramente utilizado. O diagnóstico da cardiopatia chagásica crônica é realizado pela presença de sorologia positiva acompanhada de qualquer das alterações cardiológicas descritas no Quadro 1.

2.2.5 História natural

A história natural da doença de Chagas é bastante variável e determinada pelo grau de acometimento cardíaco. A cardiopatia chagásica crônica é responsável por 80% dos óbitos

relacionados à doença, sendo a maior causa de morte cardiovascular entre pacientes na faixa etária de 30 a 50 anos, em áreas endêmicas.

Morte súbita, geralmente decorrente de taquiarritmia ventricular, é o mecanismo mais frequente de óbito, ocorrendo em 55 a 65% dos casos, seguido por IC em 25 a 30% e fenômeno tromboembólico em 10 a 15%.[83]

2.2.6 Tratamento

Uso do tripanossomida (benzonidazol) é indicado na fase aguda da doença, na profilaxia e na reativação de infecção em pacientes imunossuprimidos, na prevenção da doença após contaminação acidental e na infecção crônica recente (geralmente em crianças e adolescentes).[84] Na infecção crônica tardia e nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica, não existem evidências convincentes de que o uso de terapêutica específica anti-parasita possa alterar o curso da doença, principalmente devido à dificuldade em se demonstrar a presença de protozoário no sangue ou no miocárdio destes pacientes.

Em relação ao tratamento das manifestações clínicas da cardiopatia chagásica crônica, não existem ensaios clínicos específicos em pacientes chagásicos, de modo que o seu tratamento se baseia na transposição de conhecimentos adquiridos em outras cardiopatias.

2.3 Classificação da Cardiopatia Chagásica Crônica

A doença de Chagas apresenta um comportamento bastante heterogêneo em sua fase crônica, com evolução imprevisível.

Desde a sua descrição inicial, diversas propostas de classificação do acometimento cardíaco foram buscadas ao longo do tempo para facilitar o manejo clínico desses pacientes, bem como também para avaliação prognóstica e terapêutica.

Na classificação tradicional, baseada apenas em dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos, os pacientes eram classificados em: forma indeterminada, quando todos os exames eram normais, ou em forma cardíaca, quando alguma anormalidade clínica, eletrocardiográfica ou radiológica estava presente.[85] Nesta classificação, os pacientes identificados como forma cardíaca constituem um grupo bastante heterogêneo do ponto de vista prognóstico, incluindo desde pacientes com ECG alterado e função ventricular normal, até aqueles que apresentam IC avançada, sendo, portanto, de utilidade limitada.

Uma segunda classificação de cardiopatia, proposta por peritos da OMS/OPAS, estratifica os pacientes em 4 grupos, de acordo com o tipo de alterações clínicas, eletrocardiográficas ou radiológicas apresentadas, conforme descrito no Quadro 2.[86]

Esta classificação, mais útil do ponto de vista prognóstico do que a tradicional, é de certa forma complexa e não incorpora informações sobre a função venricular, obtidas por métodos complementares.

Posteriormente, Espinosa e cols. propuseram uma nova classificação, baseada não só em dados clínicos e eletrocardiográficos, mas também em informações hemodinâmicas obtidas por cateterismo cardíaco esquerdo.[54] Nesta classificação, conhecida como "Los Andes", os pacientes foram divididos em 4 grupos, descritos no Quadro 3.

Esta classificação apresenta algumas imperfeições. A divisão dos pacientes com eletrocardiograma normal em 2 grupos parece desnecessária, uma vez que, embora alguns deles possam apresentar alterações discretas da contratilidade miocárdica, o seu prognóstico é

excelente e essencialmente o mesmo, conforme demonstram as curvas de sobrevida destes 2 grupos, descritas pelos próprios autores em estudo subsequente:[87] em até 12 anos de seguimento (tempo médio de 71 ± 50 meses) não ocorreu nenhum óbito no grupo 1A e nem no grupo 1B.

Quadro 2: Classificação da cardiopatia na doença de Chagas – OMS/OPAS 1974

Cardiopatia	Características
Grau 1	Infecção chagásica sem sinais clínicos, radiológicos e eletrocardiográficos de lesão cardíaca
Grau 2	Infecção chagásica com sintomatologia moderada ou nula, radiologia normal ou indicação de hipertrofia cardíaca leve e com alterações eletrocardiográficas do tipo EV, BRD, BRE, BAV incompleto e alterações da repolarização ventricular
Grau 3	Infecção chagásica com sintomatologia evidente, hipertrofia cardíaca moderada e alterações eletrocardiográficas do tipo BRD associado a HBAE, zonas eletricamente inativas, BAV completo ou fibrilação ou flutter atrial
Grau 4	Infecção chagásica com sintomatologia muito pronunciada, com insuficiência cardíaca. O estudo radiológico mostra cardiomegalia extrema e o eletrocardiograma indica alterações graves e múltiplas (arritmias complexas e graves ou extensas zonas eletricamente inativas)

EV: extra-sístole; BRD: bloqueio do ramo direito; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; BAV: bloqueio átrio-ventricular; HBAE: hemibloqueio anterior esquerdo

Já o grupo 2, caracterizado pela presença de eletrocardiograma anormal, é um grupo bastante heterogêneo do ponto de vista prognóstico, incluindo desde pacientes com ecocardiograma inteiramente normal até pacientes com disfunção ventricular esquerda grave. Alguns estudos já demonstraram que as curvas de sobrevida são significativamente distintas, de acordo com a função ventricular,[20,78,88] e a inclusão destes pacientes em um único grupo compromete o desempenho prognóstico e as implicações terapêuticas desta classificação. Além destas limitações, a classificação de "Los Andes" é baseada em dados de função obtidos por cateterismo cardíaco, método invasivo e pouco disponível. Em função destes fatores previamente citados, a classificação de "Los Andes" não recebeu grande aceitação.

Xavier então propôs uma modificação da classificação de "Los Andes", baseada na análise clínica, eletrocardiográfica e ecocardiográfica de uma coorte de 604 pacientes[20] (Quadro 4).

Quadro 3: Classificação "Los Andes" de cardiopatia

Grupo	Características
1 A	Infecção chagásica sem sinais evidências clínicas, eletrocardiográficas, ventriculográficas ou hemodinâmicas (cateterismo cardíaco) de lesão miocárdica
1 B	Infecção chagásica com avaliação clínica e eletrocardiográfica normal, mas com ventriculografia esquerda anormal (lesão miocárdica segmentar precoce)
2	Infecção chagásica com eletrocardiograma anormal (arritmias ou distúrbio de condução), todos com lesão miocárdica avançada na ventriculografia esquerda, mas sem insuficiência cardíaca
3	Infecção chagásica com eletrocardiograma anormal, lesão miocárdica avançada na ventriculografia esquerda e insuficiência cardíaca

EV: extra-sístole; BRD: bloqueio do ramo direito; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; BAV: bloqueio átrio-ventricular; HBAE: hemibloqueio anterior esquerdo

Quadro 4: Proposta de classificação do acometimento cardíaco na doença de Chagas

Grupo	Características
1	Infecção chagásica com eletrocardiograma normal ou com eletrocardiograma alterado e função ventricular normal ou apenas discretamente deprimida
2	Infecção chagásica eletrocardiograma anormal e disfunção sistólica ventricular esquerda moderada
3	Infecção chagásica com eletrocardiograma anormal e disfunção ventricular esquerda grave
4	Infecção chagásica com insuficiência cardíaca

Nesta classificação, os pacientes com eletrocardiograma normal e os com evidências clínicas de IC são classificados nos grupos 1 e 4, respectivamente, sem necessidade de realização de estudo ecocardiográfico. Os pacientes restantes (com eletrocardiograma alterado e sem IC), são classificados de acordo com a sua função ventricular, avaliada à ecocardiografia. Os pacientes com função normal ou apenas levemente deprimida também são

classificados no grupo 1, em função de suas curvas de sobrevida semelhantes. Os pacientes com disfunção moderada constituem o grupo 2 e os com disfunção grave o grupo 3.

Comparada à classificação de "Los Andes", esta última possibilitou melhor discriminação entre 4 grupos de prognósticos distintos, uma vez que, na primeira, os grupos 1A e 1B tiveram a mesma curva de sobrevida, conforme demonstrado pelos próprios autores.[87] Já nesta última classificação, as diferenças entre os 4 grupos são bem demarcadas e com uma progressão mais gradativa de um grupo para outro. Além disto, ela utiliza em parte dos pacientes o ecocardiograma, que é método não invasivo, mais barato e mais disponível do que o cateterismo cardíaco.

Mais recentemente, o consenso brasileiro composto por pesquisadores na área de doença de Chagas, procurando uniformizar a avaliação dos pacientes na fase crônica, propôs uma nova classificação baseada na recomendada pelo ACC/AHA para pacientes em risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

A validação desta classificação para pacientes na fase crônica da doença de Chagas foi realizada por Xavier e cols., através da análise crítica das curvas de sobrevida de uma coorte de 1053 pacientes com doença de Chagas.[88]

Foram excluídos da classificação os pacientes com ECG normal (forma indeterminada) devido à ausência de casos de IC neste grupo durante o seguimento, restando 538 pacientes que eram portadores de cardiopata chagásica crônica.

Nestes, a classificação foi aplicada da seguinte forma:

- estágio A: ECG alterado e ECO normal
- estágio B: ECO alterado sem IC
- estágio C: IC compensada
- estágio D: IC descompensada

A análise das curvas de sobrevida demonstrou 4 grupos com prognósticos distintos, porém com um grande salto entre os grupos B e C, uma vez que o grupo B é bastante heterogêneo, sendo proposta uma nova classificação, conforme pode ser visto no Quadro 5.

Tal classificação de insuficiência cardíaca pode ser de grande utilidade quando aplicada à doença de Chagas, permitindo identificar subgrupos distintos do ponto de vista prognóstico e terapêutico, tendo sido recomendada pelo consenso brasileiro de doença de Chagas. Ela se baseia em dados clínicos e ecocardiográficos, com interesse à função sistólica. O comportamento da função diastólica nestes diferentes estágios não foi avaliado.

Quadro 5: Classificação das formas clínicas da cardiopatia chagásica crônica, de acordo com o consenso brasileiro em doença de Chagas

Estágios	Eletrocardiograma	Ecocardiograma	IC
Estágio A	Alterado	Normal	Ausente
Estágio B1	Alterado	Alterado FE > 45%	Ausente
Estágio B2	Alterado	Alterado FE < 45%	Ausente
Estágio C	Alterado	Alterado	Compensável*
Estágio D	Alterado	Alterado	Refratária**

IC: insuficiência cardíaca

* Pacientes com dispnéia, fadiga e redução da tolerância aos esforços

** Sintomas marcantes em repouso apesar de tratamento clínico optimizado (ex. hospitalizações recorrentes, necessidade de uso de inotrópicos I.V.)

2.4 Valor Prognóstico da Função Diastólica nas Cardiomiopatias não Chagásicas

Na década de 90, diversos estudos demonstraram que o padrão de fluxo mitral ao Doppler apresenta importante papel na avaliação prognóstica de pacientes com ICC.[35-38] Tais estudos incluíram amiloidose, cardiomiopatia dilatada e cardiomiopatia isquêmica crônica como etiologias de ICC. Em todos estes, a disfunção diastólica apresentou maior poder prognóstico do que a disfunção sistólica, uma vez que o padrão restritivo foi capaz de prever a mortalidade cardíaca com maior consistência e de forma independente.

Mais recentemente, Whalley e cols. investigaram 115 pacientes com ICC antes da alta hospitalar (idade média de 73 anos), que apresentavam dados ecocardiográficos adequados ao Doppler mitral.[39] A etiologia da IC foi composta por cardiopatia isquêmica e não isquêmica (54% versus 46%). Os pacientes foram acompanhados por 12 meses e os dados de mortalidade global e re-admissão hospitalar foram analisados. Em pacientes com relação E/A entre 1 e 2, a manobra de Valsalva foi realizada objetivando a redução da pré-carga e diferenciação entre padrão normal e pseudo-normal de fluxo mitral. Os resultados, em um ano de "follow up", demonstraram mortalidade maior e estatisticamente significativa no grupo restritivo. Além disto, a taxa de re-hospitalização foi maior neste grupo de pacientes, sendo que no grupo de padrão pseudonormal esta taxa também foi maior e estatisticamente significativa em relação aos pacientes com disfunção diastólica por alteração no relaxamento.

O padrão de fluxo restritivo se correlaciona com a classe funcional pela "New York Heart Association" (NYHA) e talvez seja o melhor preditor isolado de morte cardíaca em pacientes com cardiomiopatia dilatada.[37]

Em outro artigo, Tabet e cols. investigaram prospectivamente 105 pacientes masculinos consecutivos, abaixo de 75 anos de idade e com disfunção ventricular esquerda estável durante os anos de 1997-1998, com um "follow-up" médio de 17 meses.[41] Todos apresentavam FEVE menor que 45% (ventriculografia por radionuclídeo ou angiografia contrastada). Pacientes com regurgitação mitral funcional maior que 2+/4+ foram excluídos. O objetivo do estudo foi comparar prospectivamente o valor prognóstico do fluxo mitral com o pico do consumo do O_2 (VO_2 máx.), através da realização, nestes pacientes, de ecocardiograma com Doppler e teste de esforço cardio-pulmonar. O estudo demonstrou que a presença de padrão restritivo associa-se a uma pior capacidade funcional, independentemente da FEVE ou das dimensões do ventrículo esquerdo (VE). Apesar de associado a maior mortalidade, o seu valor prognóstico não se mostrou superior ao do VO_2 máx.

Em artigo mais recente, Hansen e cols. avaliaram de forma prospectiva 311 pacientes consecutivos (88 pacientes com cardiomiopatia isquêmica e 223 com cardiomiopatia dilatada), idade média de 54 anos, com disfunção sistólica do VE (FEVE < 40%), que eram candidatos ao transplante cardíaco.[31] Pacientes com regurgitação mitral maior do que leve foram excluídos. Foram avaliados o padrão de fluxo mitral e o VO_2 máx., com acompanhamento por um período médio de 512 ± 314 dias. Os resultados do estudo demostraram que o padrão de fluxo mitral fornece informação prognóstica independente e adicional ao VO_2 máx. em pacientes com ICC e disfunção sistólica. Nos pacientes com VO_2 máx. $\leq$ 14 ml/min/kg, a presença de fluxo mitral com padrão restritivo indicou prognóstico muito ruim (sobrevida em 2 anos de 52% versus 80% nos pacientes com padrão de enchimento não restritivo). Da mesma forma, nos pacientes com VO_2 máx. > 14 ml/min/kg, o padrão restritivo indicou pior sobrevida em relação aos pacientes com padrão não restritivo (sobrevida em 2 anos de 80% versus 94%).

Em outro artigo, Nijland e cols. investigaram 95 pacientes consecutivos, internados, que sobreviveram a um infarto agudo do miocárdio (IAM) com supra-desnível do segmento ST.[42] Foram excluídos pacientes com IAM com Q prévio, fibrilação atrial, regurgitação mitral moderada a grave, e estenose aórtica grave. Os pacientes foram classificados em dois grupos: restritivo (pelo menos um exame ecocardiográfico com relação E/A $\geq$ 2 ou entre 1 e 2 e TDM < 140 mseg) e não restritivo (E/A $\leq$ 1 ou entre 1 e 2 e TDM > 140 mseg em todos os exames). Ecocardiogramas seriados foram realizados nos dias 1, 3 e 7 e 3 meses após o IAM.

A taxa de sobrevivência em um ano foi de 100% no grupo não restritivo e somente de 50% no restritivo. Após um ano as curvas de mortalidade permaneceram divergentes, resultando numa mortalidade em três anos de 100% e 22% respectivamente. O padrão restritivo demonstrou ser o melhor preditor isolado de morte cardíaca, conferindo informação prognóstica adicional às variáveis clínicas e ecocardiográficas de disfunção sistólica.

Em 2005, mais uma vez outros dois artigos demonstraram a importância prognóstica da função diastólica em pacientes com ICC e disfunção sistólica.

Num deles, Grayburn e cols. investigaram 336 pacientes, participantes do estudo BEST, em 26 centros clínicos.[44] Foi demonstrado que o índice de volume diastólico final, o tempo de desaceleração mitral, e a vena contracta da regurgitação mitral estão associados a pior prognóstico em pacientes com ICC avançada (NYHA III e IV e FE $\leq$ 35%). Neste grande estudo multicêntrico, o TDM foi capaz de prever, de forma independente, o desfecho clínico combinado de morte, hospitalização por ICC ou transplante cardíaco.

No outro estudo, Bruch e cols. investigaram, de forma prospectiva, um total de 193 pacientes com FE < 45%. Foi definido como evento final combinado a presença de morte cardíaca ou transplante cardíaco de urgência.[45] O tempo médio de "follow up" foi de 385 ± 270 dias. Demonstrou-se que o padrão de fluxo mitral restritivo, a duração do QRS, o diâmetro sistólico do VE e a velocidade diastólica inicial do anel mitral ao Doppler tissular são fatores preditores independentes de evento cardíaco (morte ou transplante). Em pacientes com duração do QRS > 144 mseg, o desfecho foi marcadamente pior na presença de diástole restritiva. Da mesma forma, apesar da duração do QRS $\leq$ 144 mseg, o desfecho também se mostrou pior em pacientes com padrão restritivo. Foi então proposto um modelo de estratificação de risco baseado nos três preditores independentes de risco considerados os mais fortes (largura do QRS, padrão restritivo e velocidade diastólica inicial ao Doppler tissular), buscando separar em grupos os pacientes com diferentes prognósticos (taxa de sobrevida livre de eventos baixa/moderada/alta).

2.5 Função Diastólica na Cardiomiopatia Chagásica

O estudo da função diastólica tem importante papel na avaliação da gravidade da lesão fisiológica causada por uma cardiopatia. Diversos estudos já demonstraram que a progressão da disfunção diastólica piora o prognóstico em diversas cardiopatias.[31,35,36,38,41,42,44] O padrão de fluxo restritivo se correlaciona com a classe funcional pela NYHA e talvez seja o melhor preditor isolado de morte cardíaca em pacientes com cardiomiopatia dilatada.[37]

A avaliação adequada da fisiologia do enchimento ventricular esquerdo pode representar um dos aspectos mais importantes relacionados à decisão clínica e ao manejo terapêutico dos pacientes com disfunção ventricular.[89,38]

Em relação à avaliação da função diastólica nos pacientes com cardiomiopatia chagásica, os estudos são escassos. Mady e cols., objetivando identificar disfunções cardíacas precoces em pacientes assintomáticos portadores de cardiopatia chagásica crônica, estudaram 38 indivíduos, sendo 20 controles e 18 pacientes assintomáticos portadores de doença de Chagas com ECG alterado e função sistólica e volumes ventriculares normais.[28] Ambos os grupos foram submetidos à avaliação da capacidade funcional máxima por ergoespirometria; sendo a função diastólica avaliada em repouso pelo ecocardiograma convencional (ondas “E” e “A”, além da relação E/A).

Neste estudo, os pacientes chagásicos apresentaram valores menores e estatisticamente significativos da onda “E” e da relação E/A, quando comparados ao grupo controle, sugerindo que eles apresentavam difunção diastólica, apesar de assintomáticos, como já descrito previamente por outros autores.[90-92]

Foi também observado, no grupo dos pacientes chagásicos, menores valores de consumo e índice de pulso máximos de oxigênio, além de menor frequência cardíaca máxima,

refletindo uma redução da reserva cardíaca já nesta fase da doença, apesar da função sistólica preservada em repouso.

Num outro estudo, Barros e cols. estudaram, de forma seccional, o padrão de enchimento ventricular esquerdo, correlacionando-o com o Doppler tissular, em 169 pacientes com doença de Chagas.[93]

Disfunção diastólica foi encontrada em 21,3% dos pacientes, com uma forte correlação entre a piora da função diastólica e da fração de ejeção ($r = 0,78$; $p< 0,001$).

Quanto menor a fração de ejeção e maiores o diâmetro atrial esquerdo e os volumes ventriculares, maior o comprometimento da função diastólica (quatro padrões de função diastólica foram definidos: normal, alteração no relaxamento, pseudo-normal e restritivo).

Em 2006, a coorte atual foi objeto de um estudo seccional que avaliou o padrão da função diastólica procurando correlacioná-lo com a gravidade da forma clínica em 902 pacientes na fase crônica da doença de Chagas[94] (anexo 2). A gravidade da forma clínica foi definida em estágios, segundo a classificação de IC do ACC/AHA adaptada para doença de Chagas e adotada pelo consenso brasileiro de doença de Chagas de 2005.[88] Nesse estudo seccional, a maioria dos pacientes apresentava ecocardiograma normal (72%), com fração de ejeção média de 62 ± 13%. Em relação aos padrões de função diastólica, o predomínio foi do padrão normal (N), com 564 pacientes (62%) incluídos nesta categoria. Alteração no relaxamento (AR) foi encontrada em 261 pacientes (29%), padrão pseudo-normal (PN) em 52 pacientes (6%) e restritivo (R) em 25 pacientes (3%). Observou-se, nessa coorte de pacientes não selecionada na fase crônica da doença de Chagas, que padrões crescentes de disfunção diastólica estavam associados com maior gravidade da forma clínica: Estágio A (n=264): N: 73% - AR: 27%; Estágio B1 (n=108): N: 32% - AR: 59% - PN: 9%; Estágio B2 (n=76): AR: 47% - PN : 40% - R: 13%; Estágio C (n=32): AR: 41% - PN: 28% - R: 31%; Estágio D

(n=10): AR: 20% - PN: 30% - R: 50%; p<0,0001. Além disso, graus avançados de disfunção diastólica estavam sempre associados a comprometimento significativo da função sistólica do VE. Piora progressiva na função diastólica se associou com aumento dos diâmetros diastólico e sistólico do VE, bem como queda na fração de ejeção (Fração de ejeção : N: 67% ± 6; AR: 60% ± 14; PN: 41% ± 9; R: 26% ± 8; p<0,0001).

Num estudo relativamente recente publicado na *New England Journal of Medicine*, Rassi e cols. desenvolveram um escore para avaliação do risco de morte em pacientes com envolvimento cardíaco pela doença de Chagas, que foi validado numa coorte independente.[21] Nesse modelo, seis fatores prognósticos independentes foram identificados, e cada um deles recebeu uma pontuação proporcional ao seu coeficiente de regressão: classe funcional III ou IV pela NYHA (5 pontos), evidência de cardiomegalia pelo radiografia de tórax (5 pontos), disfunção sistólica do VE ao ecocardiograma (3 pontos), taquicardia ventricular não sustentada ao Holter de 24 horas (3 pontos), baixa voltagem do QRS no eletrocardiograma (2 pontos), e sexo masculino (2 pontos). Foram então definidos três grupos de risco: baixo risco (0 a 6 pontos), risco intermediário (7 a 11 pontos), e alto risco (12 a 20 pontos). Na coorte de derivação do modelo, a taxa de mortalidade em 10 anos para os três grupos foi, respectivamente: 10%, 44% e 84%. Na coorte de validação, as taxas de mortalidade correspondentes foram de 9%, 37% e 85%.

Com relação ao estudo ecocardiográfico desses pacientes, foi avaliada a função sistólica de forma subjetiva e através do cálculo da fração de ejeção; foram também avaliados os diâmetros cavitários do VE e a presença de alterações da contratilidade segmentar, além de aneurismas e trombos intracavitários. Porém, outras informações prognósticas foram subutilizadas. Dados relacionados à função diastólica não foram avaliados e, portanto, não fizeram parte da construção desse escore de risco, possivelmente porque o banco de dados

desses pacientes data de 1986 a 1991, quando o Doppler poderia ainda não estar disponível no local de realização do estudo.

Apesar da literatura médica recente sobre a doença de Chagas ser bastante extensa, é surpreendente constatar que os estudos longitudinais constituem uma ínfima parcela.

Ao se procurar na literatura estudos avaliando o valor prognóstico da função diastólica na cardiomiopatia chagásica, encontrou-se apenas um, que foi publicado em 2004 na Revista Brasileira de Ecocardiografia.[95]

Nesse único estudo longitudinal encontrado, Nunes e cols. avaliaram prospectivamente 93 pacientes chagásicos com cardiomiopatia dilatada e classe funcional média de 1,8 ± 0,8, compreendendo o período de julho de 1999 a janeiro de 2003.[95] O grupo de pacientes estudados consistiu de indivíduos em fase avançada de doença, com fração de ejeção média de 39 ± 12% e diâmetros diastólico e sistólico do VE médios de 63 ± 8 mm e 51 ± 11 mm, respectivamente. A única variável de desfecho foi morte de origem cardíaca. Para o estudo da função diastólica do VE, foram analisadas as velocidades de fluxo mitral e de veia pulmonar, além da medida do TRIV, tendo sido definidas quatro categorias: função normal, relaxamento diastólico anormal, pseudonormalização e padrão restritivo. A análise da função diastólica foi considerada inconclusiva na presença de fibrilação atrial, marcapasso e arritmias. Na presença de regurgitação mitral significativa, considerou-se padrão restritivo quando o TDM foi menor que 130 mseg.

O tempo médio de acompanhamento foi de 21,1 ± 10,8 meses, com 15 mortes de origem cardíaca (16,1%) e uma perda no seguimento (1,1%), com um total de 92 pacientes incluídos no estudo. O tempo mínimo para o acompanhamento dos sobreviventes foi de 6 meses. Morte súbita ocorreu em 7 das 15 mortes (46,7%), ICC progressiva em 5 (33,3%), tromboembolismo em 2 (13,3%).

O padrão restritivo de disfunção diastólica foi o preditor mais significativo de morte na análise univariada (OR = 73,5; p = 0,0002). A probabilidade de sobrevivência em 12 meses foi de 40% para os pacientes com padrão restritivo. Na análise multivariada, a fração de ejeção, o tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral e a classe funcional foram os únicos preditores independentes de morte.

Apesar da sua inegável importância, este estudo apresenta limitações. Foram incluídos apenas pacientes com cardiomiopatia dilatada, em fase avançada da doença de Chagas, não tendo sido avaliado, portanto, o valor prognóstico da função diastólica no expressivo contingente de pacientes com doença de Chagas sem disfunção sistólica importante, que constitui a maioria dos pacientes infectados pelo *T cruzi*. Além disso, o reduzido tempo de seguimento médio da coorte (considerando a história natural da cardiopatia chagásica crônica) e o pequeno número de pacientes incluídos (n=92) resultaram em poucos desfechos observados (ocorreram apenas 15 óbitos por cardiopatia chagásica crônica), com consequente prejuízo à construção de modelos multivariados, pelo risco de "overfitting" na identificação de preditores independentes de risco. Por fim, o único desfecho avaliado foi morte de origem cardíaca. O possível valor prognóstico da função diastólica para o desenvolvimento de IC, importante complicação clínica da cardiopatia chagásica crônica, não foi avaliado.

Mais recentemente, em 2009, o grupo de Nunes publicou um outro estudo objetivando identificar parâmetros ecocardiográficos preditores de sobrevida em pacientes com cardiomiopatia dilatada chagásica.[96] Foram avaliados, prospectivamente e consecutivamente, 194 pacientes com diagnóstico de doença de Chagas confirmado por pelo menos 2 testes sorológicos distintos e com evidência de cardiomiopatia dilatada ao ecocardiograma. As variáveis de desfecho foram morte de origem cardíaca e transplante cardíaco de urgência. O tempo médio de acompanhamento foi de 33,8 meses (mediana: 29,5 meses; variando entre 7 dias e 7,3 anos). O desfecho final foi obtido em 66 pacientes (60 óbitos de origem cardíaca e 6

transplantes cardíacos de urgência). Na análise multivariada, 5 variáveis demonstraram poder prognóstico independente: classe funcional pela NYHA, fração de ejeção do VE, índice de Tei do VD, relação E/E' e o volume atrial esquerdo indexado para a superfície corporal (VAE). VAE > 51 ml/m^2 associou-se significativamente a um excesso de mortalidade (log-rank, valor p < 0,001). O modelo de risco proporcional de Cox demonstrou que pacientes com $\geq$ 3 fatores de risco tinham uma razão de chance ("hazard ratio"- HR) de 11,408 (ic95%: 5,009-25,324; p < 0,001). Após um ano de seguimento, a sobrevida livre de eventos foi de 96% nos pacientes sem fatores de risco, comparado a 43% nos pacientes com 3 ou mais fatores.

Capítulo III - OBJETIVOS

São os seguintes os objetivos do presente estudo:

1. Primário: Avaliar o valor prognóstico da função diastólica, em relação à mortalidade por cardiopatia chagásica crônica, em uma grande série de pacientes na fase crônica da doença de Chagas.

2. Secundário: Avaliar o valor prognóstico da função diastólica na predição de novos casos de insuficiência cardíaca.

Capítulo IV - PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Este trabalho faz parte de um projeto amplo e multidisciplinar de pesquisa em doença de Chagas, iniciado em 1988 a partir da reestruturação do Hospital Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz, e da criação do Grupo de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas. A parceria do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) com o Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro permitiu a criação de um projeto interinstitucional, cujo principal objetivo é realizar um estudo longitudinal da morbi-mortalidade da fase crônica da doença em pacientes residentes na área metropolitana do Rio de Janeiro.

São incluídos no projeto pacientes encaminhados à Fundação Oswaldo Cruz com diagnóstico prévio ou suspeita diagnóstica de doença de Chagas, que têm o diagnóstico sorológico confirmado no Departamento de Imunologia do Instituto Oswaldo Cruz e concordam em permanecer em acompanhamento no ambulatório do IPEC.

Após confirmação sorológica, todos os pacientes são submetidos à avaliação clínico-epidemiológica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica, conforme metodologia descrita nas seções seguintes. Os dados obtidos na avaliação inicial e no acompanhamento ambulatorial são coletados de forma padronizada em fichas específicas e armazenados em banco de dados, inicialmente no programa EpiInfo e a partir de 2002 no programa SPSS.

4.2 Seleção de Pacientes

No período de março de 1990 a outubro de 2005, 1276 pacientes foram avaliados no ambulatório do IPEC e tiveram confirmação sorológica do diagnóstico de doença de Chagas.

Foram excluídos do presente estudo 284 pacientes pelos seguintes motivos:

1. Evidência de cardiopatia não chagásica. Hipertensão arterial sistêmica não foi considerado critério de exclusão na ausência de hipertrofia ventricular esquerda ao ecocardiograma.

2. Os pacientes que não puderam ou não quiseram permanecer em acompanhamento regular no IPEC. São exemplos desta situação os pacientes que residem em outras cidades ou até mesmo estados e que foram ao IPEC apenas para confirmação diagnóstica e/ou avaliação cardiológica inicial e os pacientes que, após a avaliação inicial preferiram permanecer em acompanhamento nas suas unidades de origem. Em ambos os casos era fornecido um relatório com o resultado das sorologias e da avaliação clínica e cardiológica e oferecida a oportunidade de retornar quando desejassem.

3. Impossibilidade técnica de avaliação da função diastólica ao ecocardiograma, uma vez que o Doppler ainda não estava disponível nos primeiros três anos de início do estudo.

4. Padrão de função diastólica classificado como indeterminado, devido à presença de taquiarritmas ou ritmo de marca-passo.

A população final incluída no estudo foi, portanto, de 992 pacientes, de procedências diversas. Por ser um centro de referência, o IPEC recebe pacientes com suspeita de doença de Chagas de várias fontes diferentes. A maior parte dos pacientes (36%) é constituída por candidatos a doadores de sangue, encaminhados de bancos de sangue a partir de uma

sorologia positiva para doença de Chagas realizada rotineiramente nos candidatos à doação. A rede pública hospitalar foi responsável pela segunda procedência mais frequente, sendo a maioria encaminhada de hospitais terciários (14%), com as unidades de atendimento primário contribuindo com um número menor de pacientes (10%). A terceira procedência (11%) foi de pacientes recrutados a partir de busca ativa, através da realização de exame sorológico em parentes e conhecidos dos pacientes do estudo que tivessem história epidemiológica positiva para doença de Chagas (basicamente que tivessem morado na mesma região que o paciente). Também na busca ativa foram incluídos os filhos das mulheres portadoras de doença de Chagas, nos quais se procurava fazer exame sorológico mesmo que nunca tivessem morado em área endêmica, devido à possibilidade de transmissão congênita. O restante dos pacientes foi encaminhado por médicos ou clínicas particulares (11%). Em 170 pacientes, informação sobre a procedência não foi obtida.

4.3 Diagnóstico Sorológico da Doença de Chagas

Todos os pacientes encaminhados ao HEC com suspeita diagnóstica de doença de Chagas (a partir de dados clínicos, epidemiológicos ou mesmo já com sorologia externa positiva), foram submetidos à pesquisa de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* no Departamento de Imunologia do Instituto Oswaldo Cruz – FioCruz, através de 3 técnicas sorológicas distintas:

a) hemaglutinação indireta: positiva em caso de títulos superiores a 1/64;
b) imunofluorescência indireta: positiva em caso de títulos superiores a 1/80;
c) teste imunoenzimático (ELISA - "Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay"): positivo quando superior a 1,2 (razão entre a densidade óptica e o valor limiar de reatividade).

O diagnóstico sorológico de doença de Chagas é realizado quando pelo menos 2 das 3 técnicas empregadas são positivas. Em caso de resultados incongruentes ou limítrofes, novas amostras são colhidas e testadas. Caso persistam resultados incongruentes, a prioridade será dada ao resultado do teste de imunofluorescência indireta.

4.4 Avaliação Clínica

Exame clínico foi realizado na consulta inicial de todos os pacientes com sorologia positiva, sem conhecimento dos resultados de qualquer método complementar. Anamnese dirigida, história epidemiológica e exame físico foram realizados com especial atenção à presença de sinais e sintomas cardiovasculares relacionados à doença de Chagas. Os dados clínicos foram registrados em ficha específica, baseada nas recomendações contidas no relatório técnico n° 1 do CNPq (1974) sobre a epidemiologia da doença de Chagas – objetivos e metodologia dos estudos longitudinais.

4.5 Avaliação Eletrocardiográfica

Eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado em todos os pacientes em repouso, com um registro longo em D2 (30 segundos) para avaliação de arritmias.

As alterações eletrocardiográficas foram classificadas de acordo com os critérios da "New York Heart Association" (NYHA). O código de Minnesota, modificado para doença de Chagas,[89] foi utilizado para padronizar a interpretação do eletrocardiograma. Na definição eletrocardiográfica de cardiopatia chagásica crônica foram utilizados os critérios propostos pelo consenso brasileiro em doença de Chagas publicado em 2005.[97]

4.6 Avaliação Radiológica

Todos os pacientes foram submetidos a estudo radiológico do tórax, na incidência póstero-anterior e perfil esquerdo com esôfago contrastado. A identificação de cardiomegalia foi feita pelo índice cardiotorácico superior a 0,5. A análise das radiografias foi realizada por uma observadora independente, de forma cega, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares.

4.7 Avaliação Ecocardiográfica

Ecocardiograma uni e bidimensional foi realizado em todos os pacientes pelo mesmo ecocardiografista. O exame ecocardiográfico incluiu os cortes convencionais para-esternais, supra-esternais, apicais e subcostais e variações dos cortes convencionais, principalmente dos apicais, com objetivo de identificar alterações segmentares localizadas (geralmente pequenos aneurismas mamilares).

Medidas dos diâmetros do ventrículo esquerdo ao final da sístole e da diástole foram realizadas ao modo M, conforme preconizado pela "American Society of Echocardiography" (ASE).[98]

Foi considerada alteração ecocardiográfica decorrente da cardiopatia chagásica crônica a presença de alterações da contratilidade miocárdica do tipo global ou segmentar.[97]

A função sistólica global do ventrículo esquerdo foi avaliada de forma objetiva ao modo M, através do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teicholz e Kreulen (1976), sendo classificada em: normal (FE $\geq$ 55%), levemente deprimida (FE $<$ 55% e $\geq$ 45%), moderadamente deprimida (FE $<$ 45% e $\geq$ 35%) ou gravemente deprimida (FE $<$ 35%).[99]

Devido ao caráter frequentemente segmentar da cardiopatia chagásica crônica,[100] a função sistólica global do ventrículo esquerdo também foi avaliada ao bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, levemente, moderadamente ou gravemente deprimida.[101] Quando ocorreu discordância entre a fração de ejeção obtida pelo método de Teicholz e Kreulen e a análise subjetiva, foi dada preferência a esta última. Tal fato ocorreu em 21 pacientes com disfunção moderada/grave (que tinham FE > 45% pelo método de Teicholz), e em 4 pacientes com disfunção leve (que tinham FE < 45%).

Análise da função diastólica de VE passou a ser realizada rotineiramente a partir de 1993. Antes disso o ecocardiógrafo utilizado não possuía recurso de análise de fluxo cardíaco ao Doppler.

Foram definidas quatro categorias de função diastólica após análise do enchimento ventricular esquerdo ao fluxo mitral:[102,34]

1. Padrão normal: tempo de desaceleração da onda "E" mitral (TDM) < 220 ms; relação E/A > 1; tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) < 100 ms
2. Alteração no relaxamento: TDM > 220 ms; relação E/A < 1; TRIV > 100 ms
3. Pseudo-normal: refere-se à aparência semelhante a do fluxo mitral normal (TDM entre 150 e 220 ms; E/A entre 1 e 2; TRIV entre 60 e 100 ms). Foram classificados como portadores do padrão pseudo-normal os pacientes que apresentavam disfunção sistólica (FE < 50%) e/ou aumento atrial esquerdo. Tal padrão representa um estágio de disfunção intermediário entre o déficit do relaxamento e o restritivo
4. Restritivo: TDM < 150 ms; relação E/A > 2; TRIV < 60 ms

A análise da função diastólica foi considerada indeterminada na presença de fibrilação atrial, arritmias cardíacas outras ou marcapasso endocavitário. Tais pacientes foram excluídos do estudo.

A classificação dos diversos padrões de função diastólica foi baseada em critérios previamente publicados e recomendados pelo Consenso Canadense, sendo que o principal parâmetro utilizado foi a relação E/A.[103] Faz-se importante ressaltar que, antes de 1996, ou seja, nos três primeiros anos do estudo, a avaliação da função diastólica foi realizada basicamente de forma qualitativa e, portanto, medidas quantitativas (onda "E", onda "A", TDM e TRIV) não foram obtidas nestes pacientes.

4.8 Constituição e tipo da Coorte

Esta é uma coorte de fase crônica de doença de Chagas. O momento de início da coorte é o momento de chegada ao IPEC com realização de avaliação admissional completa e não o início da doença. Os pacientes foram, portanto, recrutados em pontos diferentes no curso da doença de Chagas e a descrição dos eventos, como as curvas de sobrevida, tiveram como ponto de partida a entrada na coorte.

4.9 Definição de Evento

4.9.1 Morte por Chagas e Morte Geral

Os óbitos foram classificados como de origem chagásica ou geral. Foram considerados óbitos de origem chagásica os causados por:

a) Morte súbita: definida como morte natural introduzida por perda súbita da consciência dentro de 1 hora do início dos sintomas agudos, em paciente previamente estável.

b) Morte por insuficiência cardíaca: definida como óbito ocorrendo em paciente com quadro de IC descompensada, geralmente secundário a baixo débito cardíaco ou suas complicações.[104]

c) Morte por um evento embólico: definido como óbito decorrente de embolia pulmonar ou de um episódio cerebral isquêmico sistêmico, presumivelmente embólico, segundo critérios do estudo TOAST.[105]

Os demais óbitos foram considerados como óbitos por causas gerais.

4.9.2- Insuficiência Cardíaca

O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi baseado nos critérios definidos pelo estudo de Framingham (McKee et al, 1971)[106] e classificados em:

Critérios maiores:	***Critérios menores:***
• Dispnéia paroxística noturna ou ortopnéia • Turgência jugular • Estertores pulmonares • Cardiomegalia • Edema agudo de pulmão • Terceira bulha • Pressão venosa acima de 16 cm H2O • Refluxo hepatojugular	• Edema de tornozelos • Tosse noturna • Dispnéia aos esforços • Hepatomegalia • Derrame pleural • Taquicardia (frequência cardíaca >120 ppm)

O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi estabelecido na presença de 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 2 menores.

4.10 Análise Estatística

Um banco de dados com todas as variáveis deste estudo foi construído, utilizando o programa SPSS versão 11.0. O teste de Kolmogorov-Sminorv foi utilizado para testar o padrão de distribuição das variáveis numéricas.

Na análise descritiva, as variáveis categóricas foram descritas por sua frequência e percentual. As variáveis de distribuição normal foram descritas por sua média e desvio padrão e as de distribuição assimétrica, por sua mediana e percentis 25 e 75. Na análise estatística univariada foi utilizado o teste do chi-quadrado ou exato de Fisher, para comparação de variáveis categóricas e os testes T de Student ou Mann-Whitney U para comparação de variáveis numéricas, de acordo com o padrão de distribuição.

Na análise multivariada foi utilizado o modelo de risco proporcional de Cox. Curvas de sobrevida para a coorte geral e estraficadas de acordo com a variável de interesse (função diastólica) foram construídas e comparadas através do teste de log-rank.

O critério de determinação de significância foi o nível de 5%.

Capítulo V - RESULTADOS

5.1 Características Gerais da Coorte

Foram estudados 992 pacientes chagásicos com média de idade de 46 ± 12 anos (16 a 84 anos), com leve predomínio do sexo feminino (54%). Em relação aos achados eletrocardiográficos, 56% apresentavam alteração compatível com cardiopatia chagásica crônica, sendo a mais frequente a presença de bloqueio do ramo direito associado ao hemibloqueio anterior esquerdo (tabela 1).

A maioria dos pacientes apresentava ecocardiograma normal (73%), sendo que 80% tinham função sistólica global normal (tabela 3), com fração de ejeção mediana de 65% (59%-70%). Em relação aos padrões de função diastólica, o predomínio foi do padrão normal, com 623 pacientes (63%) incluídos nesta categoria (figura 3). Alteração no relaxamento foi encontrada em 289 pacientes (29%), padrão pseudonormal em 53 pacientes (5%) e restritivo em 27 pacientes (3%).

Na tabela 1 estão descritas as características clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas. As medicações em uso na última consulta estão relatadas na tabela 2 e as características ecocardiográficas estão descritas nas tabelas 3 e 4.

As variáveis contínuas de distribuição normal são descritas pela média $\pm$ desvio padrão, as variáveis contínuas de distribuição assimétrica são descritas por meio da mediana e dos percentis 25th e 75th, e as variáveis categóricas são descritas pelo número absoluto (n), com o valor percentual entre parênteses.

Tabela 1: Características clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas (população geral)

Características	Número (%)
Idade (anos)*	46 ± 12
Sexo masculino	461 (46%)
IC prévia	43 (4,5%)
PA sistólica (mmHg)**	120 (110-140)
PA diastólica (mmHg)**	80 (70-90)
FC (bpm)**	72 (64-80)
ICT > 0,5	158 (16%)
ECG normal	432 (43,5%)
BRD isolado	166 (17%)
HBAE isolado	76 (8%)
BRD + HBAE	237 (24%)
BRE	24 (2,5%)
ZEI	34 (3,5%)
EV	180 (18%)
APRV	87 (9%)
BAV1	37 (4%)
BAV2m1	6 (0,5%)

IC: insuficiência cardíaca; PA sistólica: pressão arterial sistólica; PA diastólica: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; ICT: índice cardio-torácico; ECG: eletrocardiograma; BRD: bloqueio do ramo direito; HBAE: hemibloqueio anterior esquerdo; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; ZEI: zona eletricamente inativa; EV: extra-sístole ventricular; APRV: alteração primária da repolarização ventricular; BAV1: bloqueio atrioventricular do primeiro grau; BAV2m1: bloqueio atrioventricular do segundo grau Mobitz 1

*Média ± DP

** Mediana (percentil 25th-percentil 75th)

Tabela 2: Medicações em uso na última consulta (população geral)

Medicamentos	Número (%)
IECA	391 (39,5%)
Beta-bloqueador	137 (14%)
Espironolactona	59 (6%)
Furosemida	86 (9%)
Hidroclorotiazida	222 (22,4%)
Digital	59 (6%)
Amiodarona	107 (11%)
AAS	115 (11,5%)
Warfarin	40 (4%)
Antagonista de cálcio	37 (3,5%)

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; AAS: ácido acetil salicílico

Tabela 3: Características ecocardiográficas – variáveis categóricas (população geral)

Características	Número (%)
Ecocardiograma normal	722 (73%)
Função normal*	791 (80%)
Disfunção leve*	72 (7%)
Disfunção moderada*	64 (6,5%)
Disfunção grave*	65 (6,5%)
Aneurisma	118 (12%)
IM moderada	29 (3%)
IM grave	9 (1%)

IM: insuficiência mitral

*Avaliação subjetiva ao bidimensional

Tabela 4: Características ecocardiográficas – variáveis contínuas (população geral)

Características	Mediana (percentil 25th - percentil 75th)
VED (mm)	52 (48-55)
VES (mm)	32 (29-37)
Fração de ejeção (%)	65 (59-70)
AE (mm)	34 (31-37)
Onda E (cm/s)	70,5 (58-84)
Onda A (cm/s)	59 (49-72)
TRIV (mseg)	90 (80-100)
TDM (mseg)	200 (170-230)

VED: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VES: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE: diâmetro atrial esquerdo; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; TDM: tempo de desaceleração do fluxo mitral

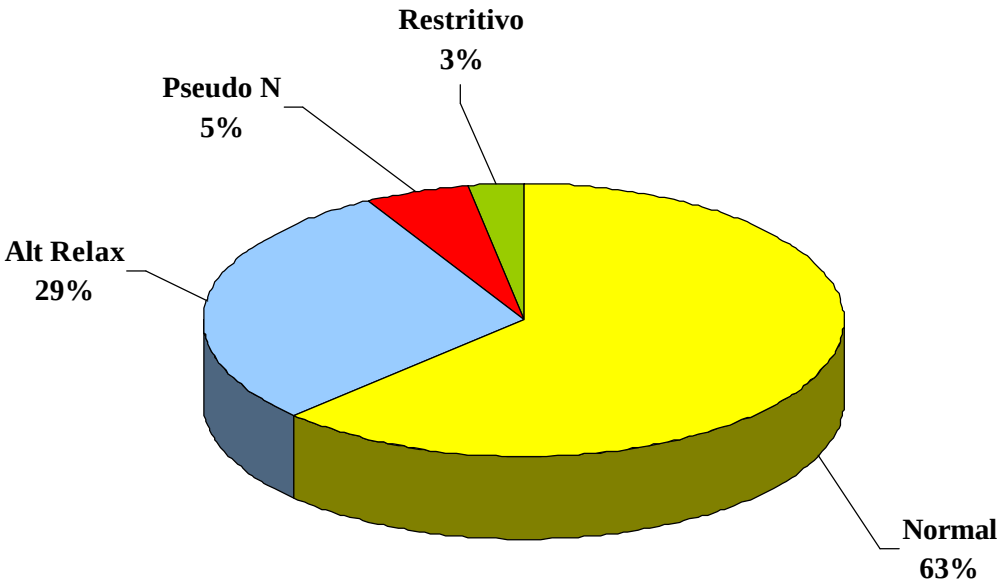


Figura 3: Padrões da Função Diastólica na População Geral

Na tabela 5 estão demonstradas as diversas naturalidades dos pacientes que constituem a coorte do estudo. Esta população é composta por pacientes naturais de praticamente todas as regiões do Brasil, com a maioria deles nascidos na região Nordeste (63%), sendo a Bahia o principal estado (26%). Logo a seguir, temos Minas Gerais como o segundo estado mais frequente (23%). Apenas 4% dos pacientes são naturais do Rio de Janeiro.

Tabela 5: Naturalidade da População da Coorte

Naturalidade	Número (%)
Alagoas	60 (6%)
Bahia	259 (26%)
Ceará	89 (9%)
Espírito Santo	7 (0,5%)
Goiás	19 (2%)
Maranhão	1 (0,1%)
Minas Gerais	225 (22,5%)
Mato Grosso do Sul	4 (0,4%)
Mato Grosso	1 (0,1%)
Pará	3 (0,3%)
Paraíba	105 (10,5%)
Pernambuco	99 (10%)
Piauí	10 (1%)
Paraná	5 (0,5%)
Rio de Janeiro	37 (3,5%)
Rio Grande do Norte	9 (1%)
Rondônia	9 (1%)
Rio Grande do Sul	20 (2%)
Santa Catarina	1 (0,1)
Sergipe	12 (1%)
São Paulo	17 (2%)

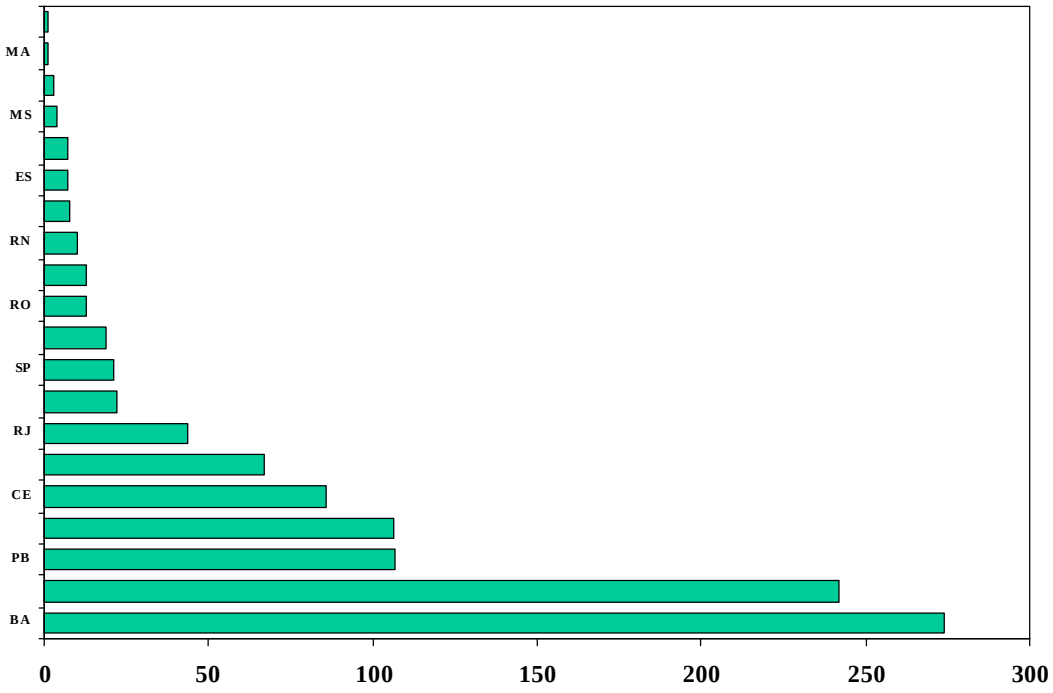


Figura 4: Gráfico da distribuição da naturalidade

5.2 Seguimento da Coorte

O tempo médio de acompanhamento da coorte foi de 63 ± 40 meses, com um tempo mínimo de acompanhamento de 1 ano. A taxa de abandono foi de 8,5% (83 pacientes). Dos 909 pacientes restantes, 59 faleceram durante o acompanhamento, 801 permanecem em acompanhamento no IPEC, 31 tiveram informações sobre os seus desfechos obtidas por contato telefônico e 34 pacientes tiveram o seu seguimento interrompido por motivo de viagem, após o tempo mínimo de um ano de acompanhamento. Nos pacientes com seguimento por telefone, foi obtida informação somente sobre o seu estado vital; nenhum caso de IC foi identificado pelo telefone neste grupo. Na tabela 6 estão descritos os dados referentes à taxa de abandono e ao tipo de seguimento.

Tabela 6: Taxa de Abandono e Tipo de Seguimento

Variável	Número (%)
Abandono	83 (8,5%)
Óbito	59 (6%)
Em acompanhamento	801 (79%)
Telefone	31 (3%)
Viagem	34 (3,5%)

5.3 Comparação do perfil de morbidade do grupo de abandono com o grupo de seguimento completo

Foi realizada uma análise comparativa entre o grupo de abandono e o grupo de seguimento completo com relação às diversas variáveis que poderiam estar associadas de alguma forma à morbi-mortalidade: idade, sexo, insuficiência cardíaca prévia, extrassístoles ventriculares, cardiomegalia à radiografia de tórax e dados ecocardiográficos (fração de ejeção, diâmetros de VE, presença de aneurismas e dados relacionados aos diversos padrões

de função diastólica), como pode ser observado na tabela 7. Não foi observada diferença estatística em quase todas as variáveis comparadas, com exceção da idade .

Tabela 7: Comparação entre as variáveis relacionadas à morbi-mortalidade no grupo de abandono e no grupo de seguimento completo

Varíavel	Perda de Seguimento (n=83)	Seguimento Completo (n=909)	Valor p
Idade (anos)*	43,1±12,9	46,8±11,6	0,007
Sexo masc	49,3%	46%	0,57
IC prévia	4,8%	4,3%	0,77
Cardiomegalia	15,7%	19,2%	0,47
EV	13,2%	18,5%	0,22
Eco normal	78,3%	72,2%	0,23
Aneurisma	12,0%	11,9%	0,96
Disf mod/grave	9,6%	13,3%	0,34
FD Restritiva	2,4%	2,7%	0,85
PseudoN/Restr	8,4%	8,0%	0,89
VED (mm)**	51(48-55)	51(48-55)	0,62
VES (mm)**	32(30-35)	32,5(29-37)	0,44
FE (%)**	65(61-69)	65(58-70)	0,36

IC: insuficiência cardíaca; EV: extrassístole ventricular; ECO: ecocardiograma; Disf: disfunção; mod: moderada; FD restritiva: função diastólica com padrão restritivo; PseudoN/Restr: função diastólica com padrão pseudonormal e restritivo; VED: diâmetro diastólico do VE; VES: diâmetro sistólico do VE; FE: fração de ejeção

*Média ± DP

** Mediana (percentil 25th-percentil 75th)

5.4 Análise de sobrevida

Ao longo do seguimento da coorte, ocorreram 59 óbitos (6% da população geral), sendo 43 óbitos de origem cardíaca e relacionados à doença de Chagas (4,5% da população geral). A curva de sobrevida da coorte geral para morte relacionada à cardiopatia chagásica é mostrada na figura 5. As sobrevidas estimadas em 1, 2 e 5 anos foram de 99%, 98% e 96%, respectivamente.

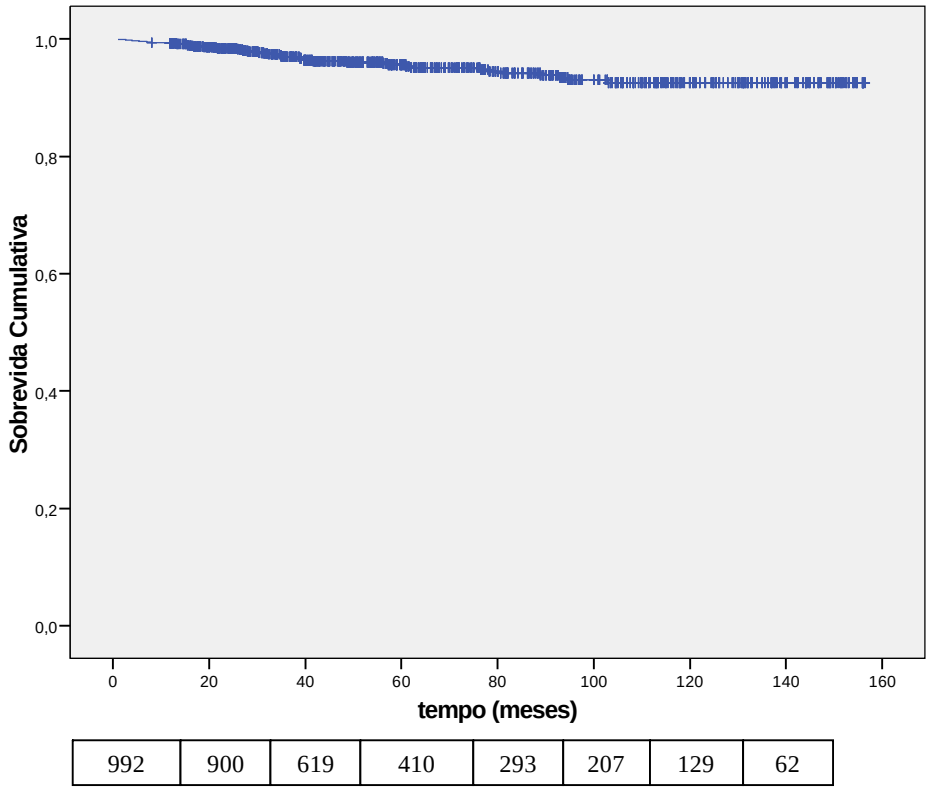
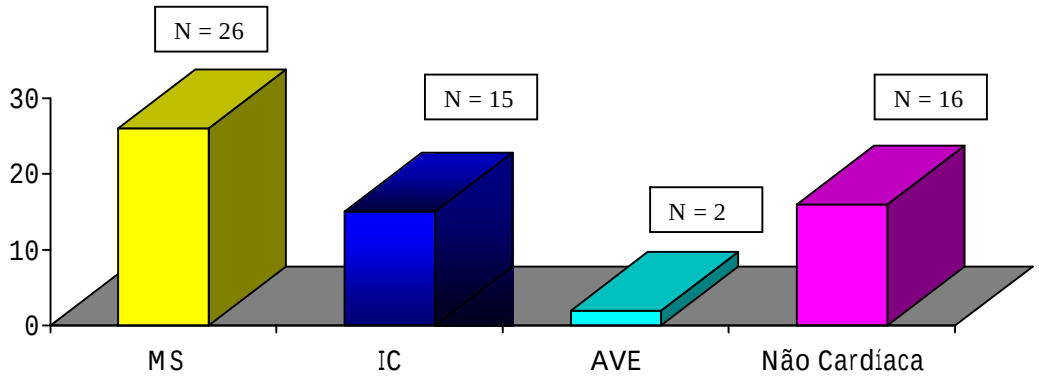


Figura 5: Curva de sobrevida da coorte livre de morte por cardiopatia chagásica

Morte súbita foi a causa mais frequente de óbito (26 pacientes), seguida por morte não cardíaca (16 pacientes) e morte por IC progressiva (15 pacientes). O AVE isquêmico presumivelmente embólico foi a causa de óbito em 2 pacientes. As causas de óbito da coorte são descritas na figura 6.



MS = morte súbita; IC = insuficiência cardíaca; AVE = acidente vascular encefálico

Figura 6: Causas de óbito da coorte geral

A mortalidade cardíaca por doença de Chagas variou significativamente de acordo com a função diastólica avaliada ao ECO admissional, sendo de 0,5% (3 óbitos) no grupo de pacientes com função diastólica normal, de 6% (17 óbitos) nos pacientes com alteração no relaxamento, de 7,5% (4 óbitos) nos pacientes com padrão pseudonormal e 19 óbitos correspondentes a 70,5% dos pacientes com padrão restritivo ao ecocardiograma, com p valor < 0,0001 (figura 7).

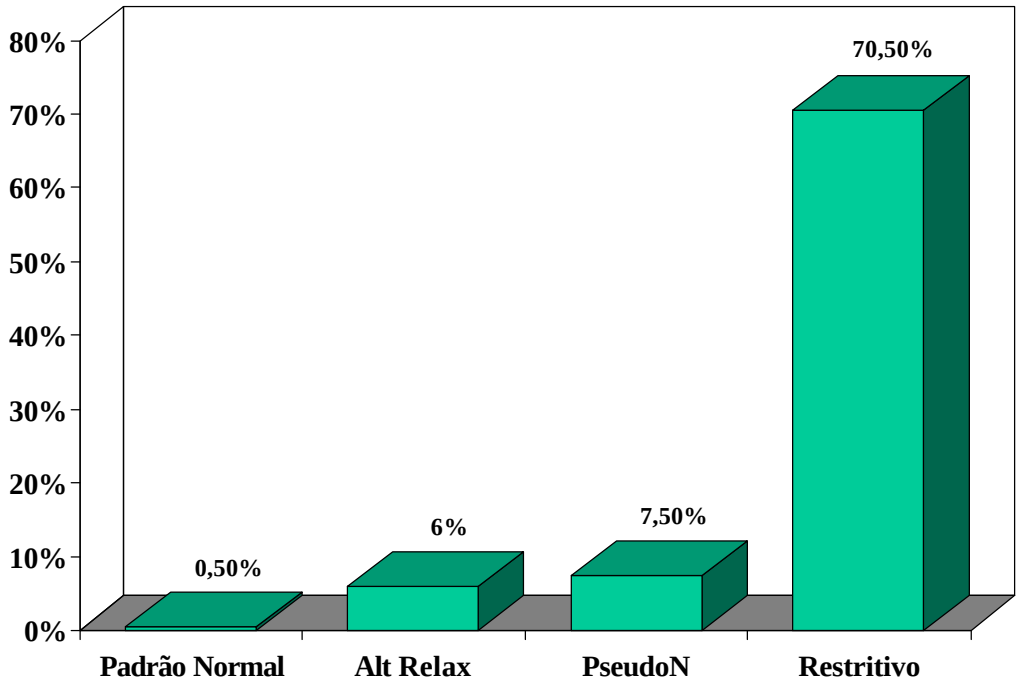


Figura 7: Mortalidade por Cardiopatia Chagásica de acordo com o padrão da função diastólica ao ECO admissional

A curva de sobrevida estratificada pelo padrão de função diastólica é demonstrada na figura 8.

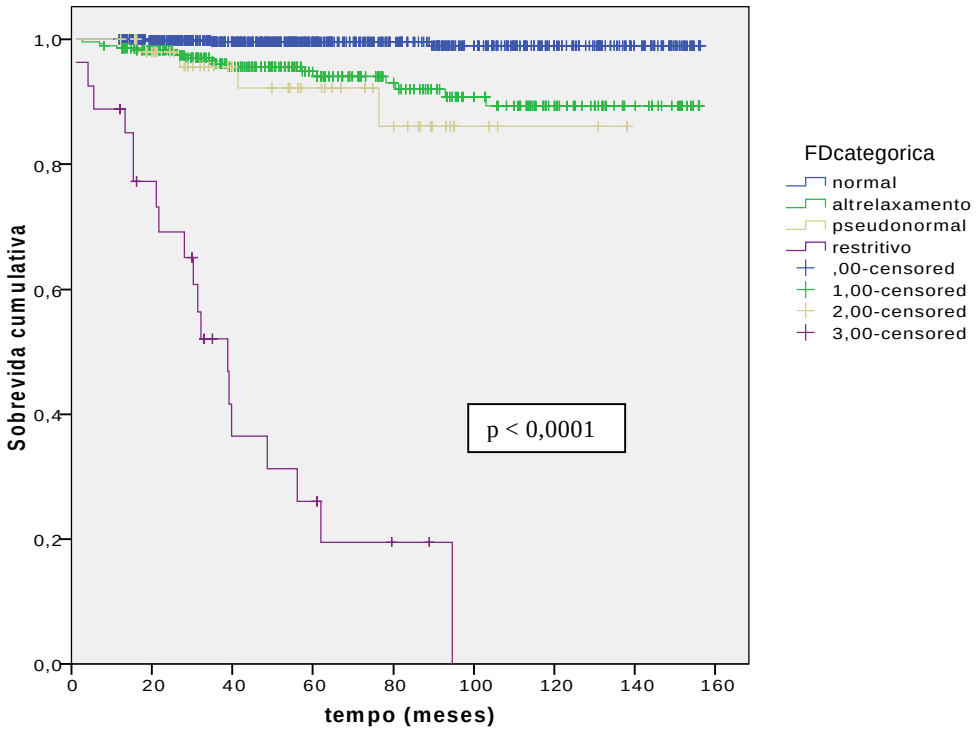


Figura 8: Sobrevida cumulativa em relação ao tempo (em meses) estratificada para a função diastólica

A análise univariada de Cox confirma o valor prognóstico da função diastólica em relação à mortalidade por cardiopatia chagásica (tabela 8): graus crescentes de disfunção diastólica implicam em aumento também crescente no risco relativo de morte; sendo que no grupo com padrão restritivo este aumento torna-se exponencial, com risco cerca de 20 vezes maior do que no grupo de pacientes que apresenta apenas alteração no relaxamento.

Tabela 8: Análise univariada de Cox: função diastólica e morte por cardiopatia chagásica

Função Diastólica	B	Valor p	HR	IC95%
Padrão Normal		<0,001		
Alt. Relaxamento	2,489	<0,001	12,05	3,53-41,11
PseudoNormal	2,885	<0,001	17,90	3,99-80,11
Restritivo	5,559	<0,001	259,44	75,96-886,03

B: Constante de regressão; HR: razão de risco (Hazard Ratio); IC95%: intervalo de confiança de 95%

O valor prognóstico da FD permanece na análise multivariada, após ajuste para outras variáveis prognósticas associadas ao risco de morte cardíaca identificadas em estudos prévios[107], como a fração de ejeção do VE, presença de disfunção moderada/grave, extrassístoles ventriculares e IC prévia (tabelas 9, 10 e 11).

Tabela 9: Análise multivariada de Cox: função diastólica e morte por cardiopatia chagásica ajustada para fração de ejeção

Função Diastólica	B	Valor p	HR	IC95%
Padrão Normal		0,001		
Alt. Relaxamento	1,583	0,019	4,86	1,29-18,35
PseudoNormal	1,085	0,196	2,96	0,57-15,36
Restritivo	2,729	0,001	15,31	3,18-73,51
Fração Ejeção	-,073	<0,001	0,93	0,90-0,95

B: Constante de regressão; HR: razão de risco (Hazard Ratio); IC95%: intervalo de confiança de 95%

Tabela 10: Análise multivariada de Cox: função diastólica e morte por cardiopatia chagásica ajustada para presença de disfunção moderada/grave

Função Diastólica	B	Valor p	HR	IC95%
Padrão Normal		<0,001		
Alt. Relaxamento	1,632	0,020	5,11	1,29-20,22
PseudoNormal	0,855	0,343	2,35	0,40-13,74
Restritivo	3,346	<0,001	28,38	5,99-134,45
Disf. Mod/grave	2,254	<0,001	9,52	3,57-25,41

B: Constante de regressão; HR: razão de risco (Hazard Ratio); IC95%: intervalo de confiança de 95%

Tabela 11: Análise multivariada de Cox: função diastólica e morte por cardiopatia chagásica ajustada para IC prévia, disfunção moderada/grave e presença de extrassístoles ventriculares

Variável	B	Valor p	HR	IC95%
Padrão Normal		<0,001		
Alt. Relaxamento	1,554	0,028	4,72	1,18-18,82
PseudoNormal	0,709	0,434	2,03	0,34-11,98
Restritivo	2,796	0,001	16,38	3,27-81,94
IC prévia	0,994	0,011	2,70	1,26-5,79
Disf mod/grave	1,714	0,002	5,55	1,89-16,25
EV	-,660	0,109	0,51	0,23-1,16

B: Constante de regressão; HR: razão de risco (Hazard Ratio); IC95%: intervalo de confiança de 95%
Disf mod/grave: disfunção moderada/grave; EV: extrassístole ventricular

Mesmo quando ajustado para outras variáveis prognósticas, o padrão restritivo permanece como forte preditor de morte, conferindo um risco relativo superior a 15 vezes quando presente à análise ecocardiográfica inicial dos pacientes da coorte. A presença de alteração no relaxamento também se associou a um risco maior e estatisticamente significativo de morte nesses pacientes, quando comparado aos pacientes com função diastólica normal. O padrão pseudonormal não alcançou significância estatística na análise multivariada.

O valor prognóstico independente do padrão restritivo para morte cardíaca relacionada à doença de Chagas também foi avaliado especificamente no grupo de pacientes com disfunção sistólica do VE de grau moderado ou grave (fração de ejeção < 45%), ao ECO admissional (tabela 12). Esse grupo se constituiu de 129 pacientes, no qual a função diastólica restritiva foi ajustada para outras variáveis independentes de risco.

Tabela 12: Análise multivariada de Cox no grupo de pacientes com disfunção moderada/grave (n=129): função diastólica e morte por cardiopatia chagásica ajustada para fração de ejeção e presença de IC prévia

Variável	B	Valor p	HR	IC95%
Padrão Restritivo	1,314	0,001	3,722	1,654-8,376
Fração de ejeção	-,045	0,050	0,956	0,914-1,000
IC prévia	0,930	0,017	2,534	1,181-5,440

B: Constante de regressão; HR: razão de risco (Hazard Ratio); IC95%: intervalo de confiança de 95%

As figuras 9 e 10 mostram as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier no grupo de pacientes com disfunção moderada/grave, estratificadas pela função diastólica e pelo padrão restritivo, respectivamente.

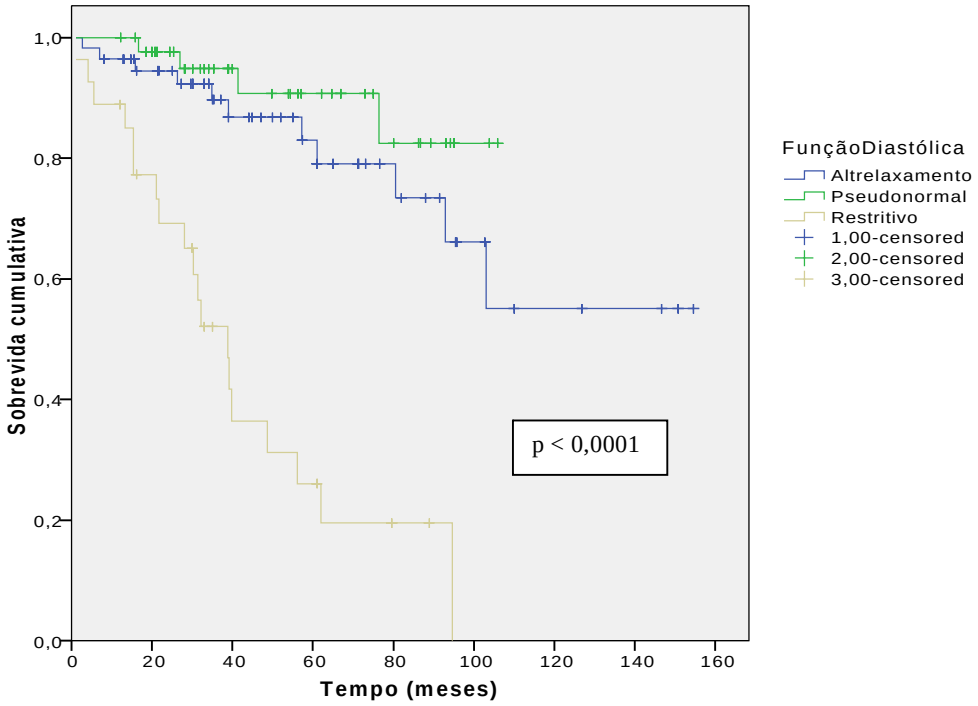


Figura 9: Sobrevida livre de morte por cardiopatia chagásica, estratificada pela função diastólica no grupo de pacientes com disfunção moderada/grave (n=129)

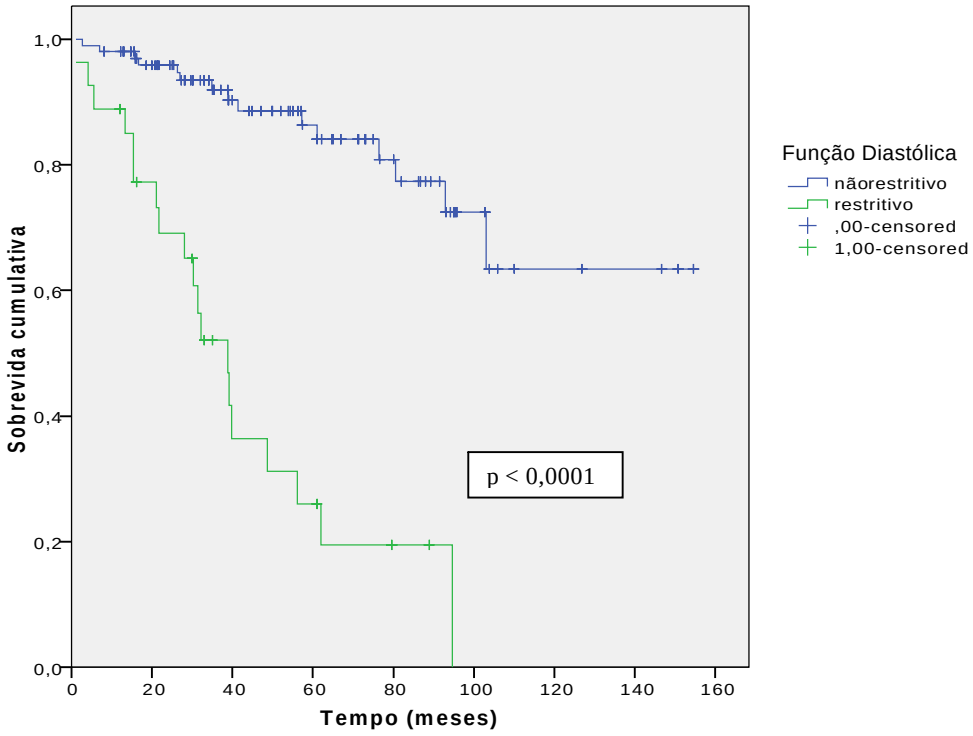


Figura 10: Sobrevida livre de morte por cardiopatia chagásica, estratificada pelo padrão restritivo no grupo de pacientes com disfunção moderada/grave (n=129)

5.5 Análise de sobrevida livre de IC

Ao longo do tempo de acompanhamento da coorte, ocorreram 44 novos casos de insufuciência cardíaca (IC). Para avaliação do valor prognóstico da função diastólica na predição de novos casos de IC foram excluídos da análise os 43 pacientes da coorte com IC prévia.

Com relação à análise univariada, podemos observar que graus crescentes de disfunção diastólica implicam em um risco também crescente de desenvolvimento de IC (tabela 13).

Tabela 13: Análise univariada de Cox: função diastólica e risco de IC

Função Diastólica	B	Valor p	HR	IC95%
Padrão Normal		<0,001		
Alt. Relaxamento	2,448	<0,001	11,57	3,98-33,59
PseudoNormal	4,054	<0,001	57,60	18,18-182,46
Restritivo	5,330	<0,001	206,357	56,34-757,16

B: Constante de regressão; HR: razão de risco (Hazard Ratio); IC95%: intervalo de confiança de 95%

A curva de sobrevida livre de insuficiência cardíaca, estratificada pela função diastólica, pode ser observada na figura 11.

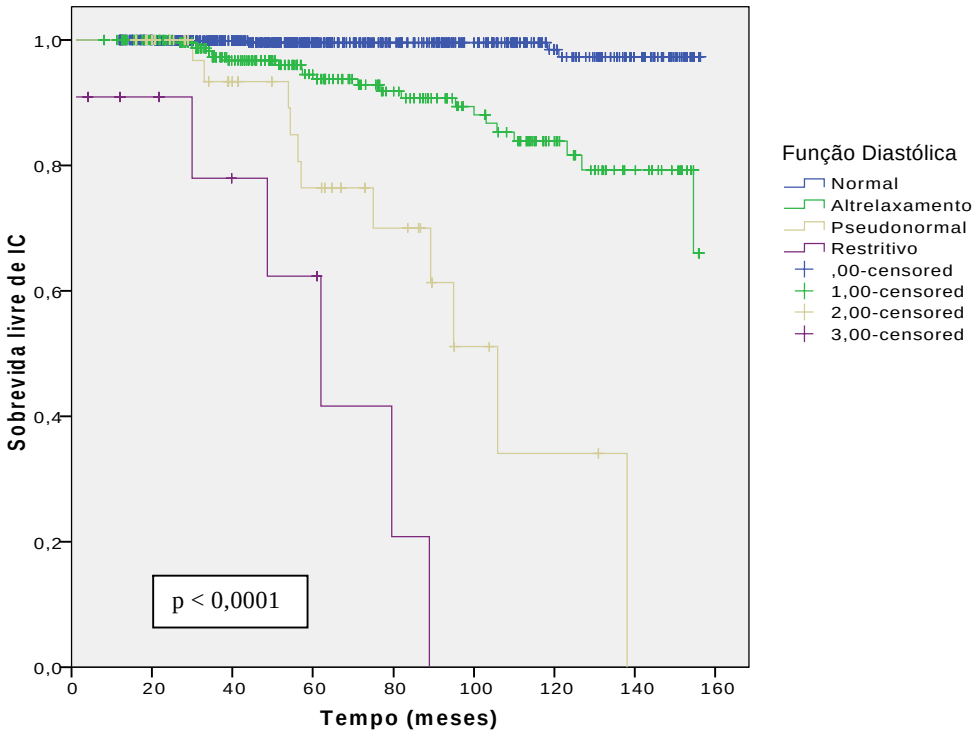


Figura 11: Sobrevida livre de IC estratificada pela função diastólica

Foi também realizada a análise multivariada, na qual a função diastólica foi ajustada para outros preditores independentes de risco de desenvolvimento de IC, como ecocardiograma alterado e fração de ejeção (tabelas 14, 15 e 16).

Tabela 14: Análise multivariada de Cox: função diastólica e risco de IC ajustado pela presença de ecocardiograma alterado (n=949)

Variável	B	Valor p	HR	IC95%
Padrão Normal		<0,001		
Alt. Relaxamento	1,282	0,025	3,60	1,17-11,09
PseudoNormal	2,033	0,001	7,64	2,22-26,22
Restritivo	3,329	<0,001	27,91	7,07-110,06
Eco alterado	2,996	<0,001	20,06	5,63-71,05

B: Constante de regressão; HR: razão de risco (Hazard Ratio); IC95%: intervalo de confiança de 95%

Tabela 15: Análise multivariada de Cox: função diastólica e risco de IC ajustado pela fração de ejeção (n=949)

Variável	B	Valor p	HR	IC95%
Padrão Normal		0,003		
Alt. Relaxamento	1,489	0,011	4,43	1,40-14,00
PseudoNormal	2,354	<0,001	10,52	3,01-36,70
Restritivo	1,910	0,017	6,75	1,39-32,63
Fração de ejeção	-,095	<0,001	0,91	0,88-0,93

B: Constante de regressão; HR: razão de risco (Hazard Ratio); IC95%: intervalo de confiança de 95%

Tabela 16: Análise multivariada de Cox: função diastólica e risco de IC ajustado pela presença de ecocardiograma alterado e fração de ejeção (n=949)

Variável	B	Valor p	HR	IC95%
Padrão Normal		0,081		
Alt. Relaxamento	0,925	0,131	2,52	0,76-8,36
PseudoNormal	1,590	0,017	4,90	1,32-18,11
Restritivo	1,501	0,062	4,48	0,92-21,75
Fração de ejeção	-,076	<0,001	0,92	0,90-0,95
Eco alterado	1,748	0,017	5,74	1,37-24,05

B: Constante de regressão; HR: razão de risco (Hazard Ratio); IC95%: intervalo de confiança de 95%

A análise multivariada também foi realizada no grupo de pacientes que apresentavam ecocardiograma alterado (tabela 17). Esse grupo se constituiu de 227 pacientes e a função diastólica foi ajustada para a fração de ejeção.

Tabela 17: Análise multivariada de Cox: função diastólica e risco de IC ajustado pela fração de ejeção no grupo de pacientes com ecocardiograma alterado

Variável	B	Valor p	HR	IC95%
Padrão Normal		0,109		
Alt. Relaxamento	1,054	0,165	2,87	0,64-12,69
PseudoNormal	1,688	0,032	5,40	1,15-25,20
Restritivo	1,629	0,077	5,10	0,84-30,98
Fração de ejeção	-,074	<0,001	0,92	0,90-0,95

B: Constante de regressão; HR: razão de risco (Hazard Ratio); IC95%: intervalo de confiança de 95%

A figura 12 mostra a curva de sobrevida livre de insuficiência cardíaca no grupo de pacientes com ecocardiograma alterado, estratificada pela função diastólica.

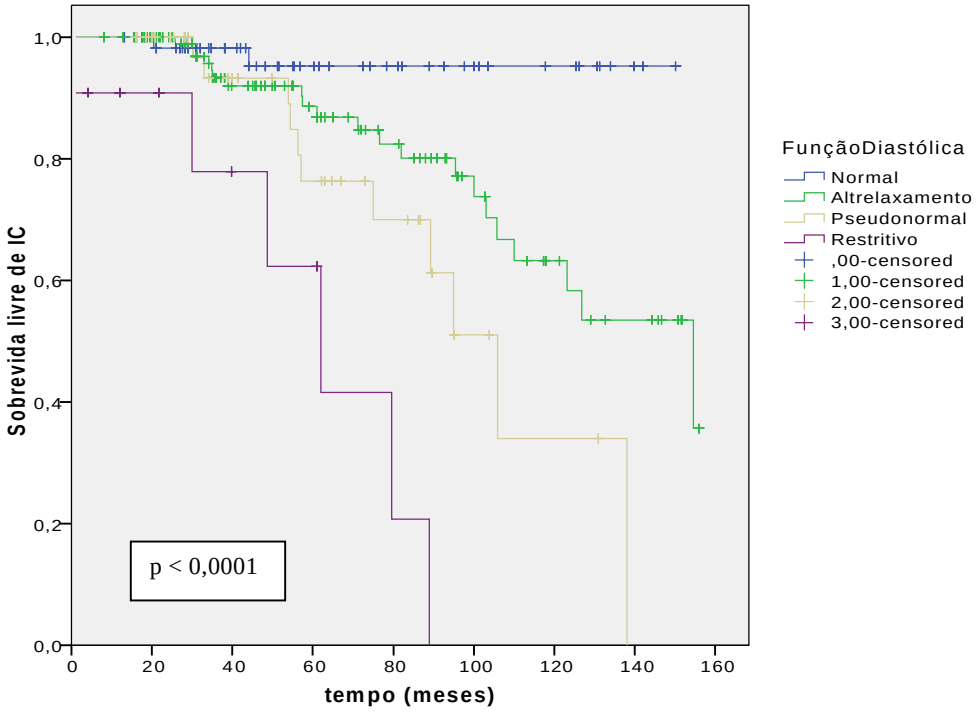


Figura 12: Sobrevida livre de IC estratificada pela função diastólica no grupo de pacientes com ecocardiograma alterado

Capítulo VI - DISCUSSÃO

6.1 Características Gerais da População

A avaliação da função diastólica foi realizada em uma grande série consecutiva de pacientes com doença de Chagas, com perfil de morbidade semelhante ao descrito em áreas endêmicas, o que o difere dos outros estudos urbanos da literatura, que geralmente incluem pacientes referenciados para centros terciários, com a doença já em sua fase avançada. Foram excluídos apenas os pacientes com cardiopatia não chagásica.

Proporção considerável dos indivíduos foi encaminhada ao IPEC a partir de bancos de sangue, uma vez que esta instituição é referência em doença de Chagas. Esses pacientes, associados a uma busca ativa de pessoas infectadas (exame sorológico de parentes e conhecidos dos pacientes chagásicos do projeto), determinam um perfil de morbidade diferente dos demais estudos urbanos. Dessa forma, a população do estudo é constituída por um grupo bastante heterogêneo de pacientes, incluindo desde indivíduos assintomáticos com ECG e ecocardiograma normais, até pacientes com IC e grave disfunção ventricular. Esta heterogeneidade é uma característica da doença de Chagas em sua fase crônica, conferindo aos pacientes uma grande variabilidade clínica e prognóstica.

Os estudos urbanos, geralmente realizados em hospitais terciários, são de natureza transversal e/ou retrospectiva, usualmente envolvendo populações pequenas e selecionadas de pacientes mais graves que procuram assistência médica por já apresentarem sintomas da doença. Com isso, cria-se um grande viés de seleção, onde os pacientes já se apresentam em uma fase mais avançada do quadro.

Na coorte do presente estudo, a prevalência de ECG alterado é de 56%, semelhante a de coortes não selecionadas de estudos longitudinais de campo como o de Laranja e o de Borges Pereira, nos quais a prevalência encontrada foi de 51% e 51,5%, respectivamente, e muito inferior a de outras séries urbanas (Prata et al, 1993: 90,4%; Barreto et al, 1993: 81,4%; Silva et al, 1994: 76%; Espinosa et al, 1985: 71%; Carrasco et al, 1994: 65%).[108,109,110,54,87]

É provável, portanto, que a amostragem do presente estudo seja mais representativa do contingente urbano de pacientes chagásicos do que os estudos de hospitais terciários e que seus resultados reflitam com mais fidedignidade a morbi-mortalidade cardíaca desta população.

Quando comparados aos principais estudos na literatura oriundos de grandes centros urbanos, observa-se que a casuística de 992 pacientes é bem representativa (Bestetti et al, 1994: 56 pacientes; Bestetti et al, 1996: 74 pacientes; Mady et al, 1994: 104 pacientes; Espinosa et al, 1991: 104 pacientes; Carrasco et al, 1994:556 pacientes; Rassi et al, 2006:424 pacientes).[104,111,78,112,87,21]

O perfil de morbidade da coorte do presente estudo também é significativamente inferior a de outros estudos da literatura, como pode ser observado pela análise de um marcador simples de morbidade como a IC. A prevalência de IC prévia nesta coorte é de 4,3%, significativamente inferior à descrita em vários estudos urbanos: Bestetti et al, 1996: 67,5%; Bestetti et al, 1994: 93% e Espinosa et al (1985): 32%.[111,104,54] Estes números mais uma vez demonstram a natureza selecionada dos pacientes incluídos nos estudos urbanos existentes e a semelhança da presente coorte com os estudos de campo: Borges Pereira 1997: 13,6% na sexta década e 14,5% após os sessenta anos.[113]

Em relação ao tempo de seguimento da presente coorte, observa-se um total de 91,5% dos pacientes com acompanhamento completo. Este número é bastante significativo, pois um

dos principais problemas nos estudos longitidinais, de caráter urbano ou rural, é a grande perda de seguimento (Kloetzel & Dias, 1968: 41%; Borges-Pereira, 1997:61%; Silva et al, 1994: 26,3%; Carrasco 1994: análise de sobrevida 13% de perdas de seguimento, avaliação dos preditores prognósticos 69% de perdas).[114,113,110,87]

Além disso, o tempo médio de acompanhamento da coorte atual foi de 63± 40 meses, com um mínimo de acompanhamento de 1 ano, o que é bastante satisfatório. No estudo de Rassi, publicado em 2006, o tempo médio de acompanhamento foi de 7,9 anos ± 3,2 anos, um pouco superior ao aqui descrito, porém com um número menor de pacientes incluídos (424 pacientes) e com a análise retrospectiva (o seguimento da coorte ocorreu entre dezembro de 1986 e dezembro de 1991).[21] No único estudo longitudinal encontrado que avaliou especificamente o valor prognóstico da função diastólica na cardiopatia chagásica crônica,[95] o tempo médio de acompanhamento foi de apenas 21,1 ± 10,8 meses, variando de 1 a 43 meses, com um tempo mínimo de acompanhamento de 6 meses. O número de desfechos da coorte atual também foi adequado, tanto para morte cardíaca relacionada à doença de Chagas, quanto para evolução para IC (ocorreram 43 óbitos por cardiopatia chagásica crônica e 44 novos casos de IC). No trabalho de Nunes e cols.,[95] o número de desfechos foi pequeno (apenas 15 mortes de origem cardíaca).

Outro aspecto importante do seguimento da coorte é a comparação, com relação ao perfil de morbidade, entre as características dos pacientes com acompanhamento completo e daqueles com abandono da coorte (tabela 7). Pode-se observar que quase todas as variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, com exceção da idade, que apesar de biologicamente semelhante, se mostrou significativamente inferior no grupo de abandono (43,1 ± 12,9 versus 46,8 ± 11,6 no grupo de seguimento completo). Essa diferença provavelmente reflete o jovem inserido no mercado de trabalho, com menos tempo para procurar atenção médica, e talvez

representando uma população assintomática, visto o caráter insidioso da doença. Esses dados dão segurança de que as perdas não comprometeram os resultados finais.

Na coorte atual houve um leve predomínio do sexo feminino, provavelmente traduzindo a maior disponibilidade das mulheres em manter um acompanhamento médico regular. Os homens, participando ativamente do mercado de trabalho, talvez só procurem atenção médica numa fase sistomática e mais avançada da doença, perfil este frequente nos estudos de centros urbanos.

Nos estudos prognósticos, o ideal são as coortes de origem, nas quais um grupo de pessoas é reunido no início de sua doença e são então acompanhadas. Na presente coorte, o tempo zero é o momento do diagnóstico sorológico, e não o início da doença.

Sabe-se que a fase aguda da doença de Chagas é frequentemente inaparente e, além disso, devido ao maior controle na transmissão da doença no país, os casos agudos são praticamente inexistentes em centros urbanos de áreas não endêmicas, o que inviabiliza os estudos de coortes de origem.

Apesar dessas limitações, é fundamental conhecer os preditores prognósticos dos pacientes na fase crônica da doença de Chagas. O valor prognóstico da função diastólica ainda não foi adequadamente estudado.

6.2 Função diastólica e mortalidade

Nas últimas décadas, inúmeros estudos têm demonstrado a importância da função diastólica na avaliação prognóstica de pacientes com sintomas de IC.[31,35-38,41,45] Tais estudos incluíram pacientes em estágio avançado de diversas cardiomiopatias, incluindo amiloidose,

cardiomiopatia dilatada, e também doença cardíaca isquêmica como etiologia. Em todos esses estudos, a função diastólica demonstrou um poder prognóstico superior ao da função sistólica, uma vez que o padrão restritivo foi capaz de prever a mortalidade cardíaca de forma consistente, independente e melhor do que a fração de ejeção.

A maioria dos trabalhos que buscou avaliar o valor prognóstico da função diastólica, seja nas cardiomiopatias não chagásicas ou na cardiopatia chagásica crônica, utilizou pacientes selecionados e em fase avançada da doença, a maioria com sintomas de IC e baixa fração de ejeção.

Em 2006, a coorte atual foi objeto de um estudo seccional que avaliou o padrão da função diastólica em 902 pacientes na fase crônica da doença de Chagas, correlacionando com a gravidade da forma clínica.[94] Observou-se que alteração da função diastólica ocorre precocemente na doença de Chagas, inclusive em pacientes com eletrocardiograma normal. Além disso, formas avançadas de disfunção diastólica se mostraram pouco frequentes nesta grande série de pacientes não selecionados e estavam sempre associadas a comprometimento significativo da função sistólica do VE. Padrões crescentes de disfunção diastólica estavam relacionados a maior gravidade da forma clínica. Observou-se associação entre piora progressiva na função diastólica e aumento dos diâmetros sistólico e diastólico do VE, bem como aumento do diâmetro atrial esquerdo e queda na fração de ejeção.

O presente estudo é o primeiro a avaliar o valor prognóstico da função diastólica em uma grande série de pacientes composta por todos os estágios da doença de Chagas. Como a presente coorte incluiu pacientes nas diferentes formas clínicas da doença, desde assintomáticos e com ECG normal até pacientes com IC refratária, os resultados da coorte geral não poderiam ser comparados a outros estudos em cardiopatia chagásica ou não chagásica.

Para possibilitar a comparação com outros estudos da literatura, foi também realizada uma análise específica no grupo de pacientes com fração de ejeção < 45%, ou seja, com disfunção sistólica moderada/grave.

No presente estudo, a análise univariada confirma o valor prognóstico da função diastólica em relação à mortalidade por cardiopatia chagásica (tabela 8): graus crescentes de disfunção diastólica implicam em aumento também crescente no risco relativo de morte; sendo que no grupo com padrão restritivo este aumento torna-se exponencial, com risco cerca de 20 vezes superior ao grupo de pacientes que apresenta apenas alteração no relaxamento.

Na análise multivariada, mesmo quando ajustado para outras variáveis prognósticas, o padrão restritivo permanece como forte preditor de morte por cardiopatia chagásica crônica, conferindo um risco superior a 15 vezes quando presente à análise ecocardiográfica inicial dos pacientes da coorte. A presença de alteração no relaxamento também se associou a um risco maior e estatisticamente signficativo de morte nesses pacientes, quando comparado aos pacientes com função diastólica normal. O padrão pseudonormal não alcançou significância estatística na análise multivariada com relação ao desfecho primário (morte por cardiopatia chagásica crônica). Tal fato provavemente está relacionado ao reduzido número de pacientes desta coorte com padrão pseudonormal, quando comparados ao grupo que apresenta alteração no relaxamento (53 pacientes versus 289, respectivamente), o que pode ter ocasionado a perda de poder estatístico do primeiro grupo. Isso decorre do perfil de baixa morbidade da coorte atual, constituída, em sua maioria, de pacientes assintomáticos e com fração de ejeção relativamente preservada (>45%). Porém, como se nota no item a seguir, o padrão pseudonormal esteve fortemente associado a um risco maior de desenvolvimento de novos casos de IC (desfecho secundário).

Conforme mencionado anteriormente, foi também realizada uma análise específica no grupo de pacientes com disfunção sistólica do VE moderada/grave, ou seja, com fração de ejeção < 45%, para possibilitar uma comparação com os outros estudos já existentes na literatura, que incluíram em sua grande maioria pacientes sintomáticos e com baixa fração de ejeção.

Nesse grupo de pacientes, o padrão restritivo permanece como preditor significativo de morte por cardiopatia chagásica crônica na análise multivariada, mesmo quando ajustado para outras variáveis independentes de risco, como a fração de ejeção e presença de IC prévia.

Esses dados corroboram os achados presentes nos outros estudos da literatura que avaliaram pacientes portadores de IC de etiologia não chagásica.

Hansen e cols. avaliaram 311 pacientes consecutivos com IC crônica, sendo 88 isquêmicos e 223 portadores de cardiomiopatia dilatada, todos candidatos ao transplante cardíaco.[31] O tempo médio de acompanhamento foi de 512 $\pm$ 314 dias. Na análise multivariada, o padrão restritivo de enchimento diastólico, o pico de $VO_2 \leq 14$ ml/min/kg e VED > 65 mm foram preditores independentes de mortalidade cardíaca. Em pacientes com pico de $VO_2 < 14$ ml/min/kg, o prognóstico se mostrou marcadamente pior na presença de padrão restritivo quando comparado à sua ausência (taxa de sobrevida em 2 anos de 52% versus 80%, respectivamente).

Num outro estudo publicado em 2005, Bruch e cols. avaliaram 271 pacientes com história de IC (critérios de Framingham) e fração de ejeção < 45%, que se apresentavam clinicamente estáveis após pelo menos 2 meses de tratamento medicamentoso preconizado.[45] O “end point” primário combinado foi considerado morte de origem cardíaca e transplante cardíaco de urgência. Foram utilizados dados eletrocardiográficos e ecocardiográficos para a construção de um modelo de risco. Disfunção diastólica com padrão restritivo, duração do

QRS, diâmetro sistólico do VE e a velocidade da onda E' ao Doppler tissular do anel mitral foram preditores independentes de morte/transplante cardíaco. Nos pacientes com duração do QRS > 144 ms, o prognóstico se mostrou marcadamente pior na presença do padrão restritivo (taxa de sobrevida livre de eventos de 51% versus 79% nos paciente com padrão não restritivo, p = 0,023). De forma similar, apesar de uma duração do QRS $\leq$ 144 ms, o prognóstico também se mostrou pior na presença do padrão restritivo quando comparado ao não-restritivo (sobrevida livre de eventos de 59% versus 97%, p < 0,0001).

Num outro estudo, datado de 1997, Nijland e cols. avaliaram o valor prognóstico do padrão restritivo após infarto agudo do miocárdio (IAM).[42] O grupo consistiu de 95 pacientes consecutivos que sobreviveram a um IAM, num hospital terciário de Amsterdã, Holanda. Pacientes com IAM prévio foram excluídos. O padrão restritivo foi encontrado em 13% dos pacientes e estava associado a infartos maiores e à sintomas de IC durante a internação, além de maiores diâmetros cavitários do VE e menor fração de ejeção.

Após acompanhamento de 32 $\pm$ 17 meses, 10 pacientes (11%) faleceram de causa cardíaca. A taxa de sobrevida em 1 ano foi de 100% no grupo não restritivo comparada com apenas 50% no grupo restritivo; em três anos foi de 100% e 22%, respectivamente. A análise multivariada demonstrou o padrão restritivo como o único melhor preditor de mortalidade cardíaca, adicionando valor prognóstico à marcadores clínicos e ecocardiográficos de disfunção sistólica.

No único estudo longitudinal encontrado avaliando especificamente o valor prognóstico da função diastólica em pacientes com doença de Chagas, Nunes e cols. estudaram 93 pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada chagásica, compreendendo o período de julho de 1999 a janeiro de 2003.[95] A classe funcional média foi de 1,8 ± 0,8.[88] Este grupo de pacientes se constituiu de indivíduos com fração de ejeção média de 39 ± 12% e

diâmetros diastólico e sistólico do VE médios de 63 ± 8 mm e 51 ± 11 mm, respectivamente. Cerca de 12% dos pacientes apresentavam grave regurgitação mitral. O padrão restritivo de disfunção diastólica foi o mais significativo preditor de morte na análise univariada (OR= 73,5; p=0,0002). Na análise multivariada, apenas o tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral (TDM) e a classe funcional se mostraram preditores independentes de morte. O padrão restritivo perdeu força estatística, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes envolvidos no estudo com um consequente número reduzido de eventos (apenas 15 óbitos de origem cardíaca).

No outro estudo de Nunes, publicado em 2009 e objetivando identificar parâmetros ecocardiográficos preditores de sobrevida em pacientes com cardiomiopatia dilatada chagásica,[96] dois marcadores de disfunção diastólica (a relação E/E' e o volume atrial esquerdo indexado para a superfície corporal), se mostraram preditores independentes de risco à análise multivariada. Nesse último estudo, um número maior de pacientes foi avaliado: 193 pacientes consecutivos portadores de cardiomiopatia dilatada chagásica foram acompanhados prospectivamente, consequentemente com um número maior de desfechos observados: 60 óbitos de origem cardíaca e 6 transplantes cardíacos de urgência (total de 66 eventos combinados). A relação E/E' > 8 se mostrou um preditor independente de eventos adversos: HR = 2,537 (ic95%: 1,064-6,053), p valor de 0,36.

No estudo atual, o padrão restritivo foi capaz de prever morte associada à cardiopatia chagásica crônica tanto na análise univariada quanto na multivariada, permanecendo como forte preditor de risco mesmo após ajuste para outras variáveis independentes de risco, incluindo a função sistólica do VE e a presença de IC. Mesmo após selecionado um grupo de pacientes em fase avançada de doença, com disfunção sistólica moderada/grave, o valor

prognóstico da função diastólica se mantém, corroborando os estudos já existentes na literatura nas cardiomiopatias não chagásicas.

6.3 Função diastólica e Insuficiência Cardíaca

Até o presente momento, após extensa revisão bibliográfica, não foi encontrado nenhum estudo avaliando o valor prognóstico da função diastólica na predição de novos casos de IC em pacientes portadores da doença de Chagas, o que confirma o ineditismo deste trabalho.

A avaliação prognóstica da função diastólica no desenvolvimento de IC é de fundamental importância, uma vez que se dispõe atualmente de um grande arsenal terapêutico capaz de reduzir a evolução para IC nesses pacientes, incluindo o uso de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina.[115]

No atual trabalho, a análise univariada de Cox demonstrou que graus crescentes de disfunção diastólica se associam a um risco, também crescente, de desenvolvimento de IC, como pode ser observado na tabela 13.

Porém, na análise multivariada, quando a função diastólica é ajustada para outros preditores independentes de risco de desenvolvimento de IC, como fração de ejeção e ECO alterado (modelo completo), observa-se que apenas o padrão pseudonormal mantém significância estatística (tabela 16). Disfunção diastólica do tipo alteração no relaxamento perde poder preditivo na presença dessas variáveis, provavelmente por ser um marcador da presença de outras alterações ecocardiográficas.

Com relação ao padrão restritivo, apesar de não se mostrar estatisticamente significativo (tabela 16), pode-se notar que os números tendem à significância estatística: p valor de 0,062 e HR de 4,48 (ic95%: 0,92-21,75). Este achado pode ser explicado pelo reduzido número de pacientes no grupo restritivo, uma vez que a maioria dos pacientes com disfunção diastólica avançada já apresentava sinais de IC e portanto foram excluídos desta análise (27 pacientes no grupo restritivo, restando apenas 11 após exclusão dos 16 pacientes com IC prévia).

A análise multivariada também foi realizada especificamente no subgrupo de pacientes com ECO alterado (n=227 pacientes). Neste subgrupo, o padrão pseudonormal permanece com preditor independente de risco de IC, mesmo quando ajustado para a fração de ejeção, como pode ser observado na tabela 17. Os outros padrões de função diastólica mais uma vez não mostraram significância estatística.

Em pacientes com ICC de etiologia não chagásica, Whalley e cols. investigaram se o padrão pseudonormal estaria associado à mortalidade ou à taxa de admissão hospitalar por IC.[39] Num estudo randomizado e controlado de tratamento integrado de IC, foram analisados 115 pacientes de um hospital terciário da Nova Zelândia, com um diagnóstico primário de ICC, todos em ritmo sinusal (54% dos pacientes possuíam etiologia isquêmica; os restantes foram classificados como não isquêmicos). A fração de ejeção média foi de 32 $\pm$ 13%, o que confere um critério de maior gravidade à população desse estudo. O padrão pseudonormal foi capaz de prever readmissão hospitalar em pacientes com IC, com uma taxa similar à dos pacientes com padrão restritivo. No grupo pseudonormal, a mortalidade não foi significativamente diferente dos outros dois grupos (alteração no relaxamento e restritivo), porém as taxas de readmissão hospitalar foram significativamente maiores do que no padrão de alteração no relaxamento (76,2% versus 54,3%, respectivamente, com p valor = 0,006). O "end point" combinado de morte/readmissão por IC também evidenciou diferença

estatisticamente significativa entre os grupos pseudonormal e alteração no relaxamento (47,6% versus 26,1%, p= 0,03).

Num estudo recente, publicado em 2009 na revista de imagem cardiovascular *JACC Img*, Stevens e cols. desenvolveram um modelo para estratificação de risco de IC em pacientes ambulatoriais portadores de doença arterial coronariana estável.[116] Foram estudados, através de ecocardiograma transtorácico realizado à admissão, 1024 pacientes participantes do estudo "Heart and Soul", que foram acompanhados por 4,4 anos. A maioria dos pacientes incluídos apresentava fração de ejeção relativamente preservada (92,7% com FE >45%; média de 62 $\pm$ 10%). Foram identificadas, à análise multivariada, 5 medidas ao ECO transtorácico com valor prognóstico independente para desenvolvimento de IC: massa do VE indexada > 90g/m^2; disfunção diastólica com padrão pseudonormal ou restritivo; integral velocidade-tempo da via de saída do VE < 22 mm; presença de regurgitação mitral (leve, moderada ou grave) e volume do AE indexado > 29 ml/m^2. Disfunção diastólica foi observada em 116 pacientes, com HR para o desenvolvimento de IC de 2,9 (ic95%:1,8-4,5) e p valor < 0,001, recebendo 2 pontos no escore de risco, num total de 8 pontos (massa do VE indexada recebeu 3 pontos e demais parâmetros 1 ponto cada). Foi também realizada uma análise no subgrupo de pacientes sem história prévia de IC (n=831) e, neste subgrupo, o modelo também se mostrou preditor de incidência de IC.

O presente estudo confirma o valor prognóstico da função diastólica na predição de novos casos de IC em pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Nas outras cardiomiopatias, os estudos avaliaram, em sua maioria, pacientes referenciados a hospitais terciários, com admissões prévias por sintomas de IC, o que torna difícil a comparação com este trabalho. No estudo de Whalley e cols., apesar do número relativamente pequeno de pacientes e de um tempo médio de acompanhamento de apenas 12 meses (0,87 $\pm$ 0,28 anos),

o padrão pseudonormal foi capaz de prever readmissão hospitalar por IC nesse grupo de pacientes idosos e em fase avançada de doença.

No estudo de Stevens e cols. publicado recentemente, e que incluiu pacientes ambulatoriais com doença coronariana estável sendo a maioria com fração de ejeção relativamente preservada, disfunção diastólica com padrão pseudonormal ou restritivo se mostrou preditor independente de desenvolvimento de IC. O valor prognóstico independente da função diastólica se manteve no subgrupo de pacientes sem IC prévia, o que corrobora os achados do presente estudo em pacientes com etiologia não chagásica.

6.4 Limitações

Em relação às limitações do estudo, é importante tecer alguns comentários sobre a forma de avaliação da função diastólica. Como a inclusão dos pacientes teve início em 1990, métodos modernos de avaliação da função diastólica, como o Doppler tissular e a velocidade de propagação do fluxo mitral ao Modo-M color, não estavam amplamente disponíveis. Tais métodos são mais importantes para o diagnóstico diferencial entre os padrões normal e pseudo-normal, uma vez que ambos apresentam parâmetros semelhantes na avaliação isolada pelo fluxo mitral. Considerou-se o diagnóstico de padrão pseudo-normal nos pacientes que apresentavam fração de ejeção abaixo de 50%, uma vez que diversos estudos demonstram que, em pacientes com disfunção sistólica, espera-se no mínimo uma alteração no relaxamento miocárdico.[117,118] Devido a esta limitação, alguns casos com função sistólica normal poderiam ter sido subdiagnosticados em relação à presença de disfunção diastólica.

Ainda em relação à forma de avaliação da função diastólica, também não foi realizada diferenciação, através de manobras de redução da pré-carga, entre padrão restritivo reversível

e irreversível, devido ao número relativamente pequeno de pacientes neste grupo e também pelo fato deste conceito não ser praticado na ocasião da inclusão da maioria dos pacientes do estudo. Porém, ambos são estágios avançados de disfunção diastólica e relacionados a sintomas de congestão pulmonar, sendo que o restritivo irreversível está associado a um prognóstico ainda pior.[31,119]

No coorte atual, pequeno número de pacientes (n=9) apresentava insuficiência mitral grave, o que poderia interferir na avaliação da função diastólica nestes indivíduos. Porém, estudos prévios na literatura, que avaliaram a função diastólica em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática e/ou isquêmica,[39,44] e outros em individuos chagásicos,[31,118] também não excluíram pacientes com regurgitação mitral hemodinamicamente significativa. Pacientes com função diastólica dita indeterminada (portadores de marcapasso, fibrilação atrial ou outras arritmias) foram excluídos do estudo; porém esta limitação é inerente à própria avaliação da função diastólica pelo eco-Doppler, não sendo possivel a sua determinação mesmo com os novos recursos anteriormente citados, e ocorreu em apenas uma pequena parcela da população geral.

Quanto diagnóstico de IC, este não foi adjudicado por um comitê independente. Porém, como os pacientes permaneceram em acompanhamento, foi possível avaliar se o diagnóstico estava correto a partir da análise objetiva da função ventricular ao ecocardiograma, e, principalmente, da resposta ao tratamento dirigido para IC, conforme recomendado pela diretriz européia de IC.[120]

Capítulo VI - CONCLUSÕES

Nesta grande série não selecionada de pacientes na fase crônica da doença de Chagas pode-se concluir que:

1. A função diastólica foi um preditor independente de risco de morte por cardiopatia chagásica crônica e de desenvolvimento de novos casos de IC.
2. Alteração da função diastólica com padrão restritivo foi um preditor independente de mortalidade cardíaca associada à doença de Chagas.
3. Alteração da função diastólica com padrão pseudonormal foi preditor prognóstico independente de desenvolvimento de IC.
4. Alteração da função diastólica com padrão de alteração no relaxamento foi preditor independente de morte por cardiopatia chagásica crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chagas C: Nova Tripanozomiaze humana. Estudos sobre a morfolojia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., ajente etiolojico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909; 1: 1-80

2. Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol* 1999 ; 72 (3): 247-263

3. Schoenfield CJ & Dias JCP. A cost- benefit analysis of Chagas' disease control. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 1991; 86: 285-295

4. Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Doença cardíaca no indivíduo assintomático com moléstia de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1997; 7: 726-734

5. MERCOSUR 1991. Reunión de Ministros de Salud del MERCOSUR, Resolución 04-3-CS, Brasília, Junio 1991

6. Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2009; vol.104 (suppl. I): 17-30

7. PAHO – Pan American Health Organization 2007. Reunión de la Comisión Intergubernamental de la Iniciativa del Cono Sur, Brasília, Junio de 2007. Disponível em: *www.paho.org*

8. WHO – World Health Organization 1994. Chagas disease: elimination of transmission in Uruguay. *Wkly Epidemiol Rec 6*:38-40

9. WHO – World Health Organization 1995. Chagas disease: elimination of transmission in Chile. *Wkly Epidemiol Rec 3*:13-16

10. WHO – World Health Organization 1996. Chagas disease: progress towards elimination of transmission in Argentina. *Wkly Epidemiol Rec 2*:12-15

11. WHO – World Health Organization 1997. Chagas disease: elimination of transmission in Brazil. *Wkly Epidemiol Rec 72*:1-5

12. WHO – World Health Organization 1998a. Chagas disease: elimination of transmission in Uruguay. *Wkly Epidemiol Rec 73*:1-4

13. WHO – World Health Organization 1999a. Chagas disease: elimination of transmission in Chile. *Wkly Epidemiol Rec 2*:9-11

14. WHO – World Health Organization 2000a. Chagas Disease: certification of interruption of transmission in Chile. *Wkly Epidemiol Rec 2*:10-12

15. WHO – World Health Organization 2000b. Chagas Disease: interruption of transmission in Brazil. *Wkly Epidemiol Rec 19*:153-155

16. WHO – World Health Organization 2006. Report of the Scientific Working Group on Chagas disease, Buenos Aires, Geneva, p.7

17. Freitas HFG, Chizzola PR, Paes AT, et al. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disese. *Int Journal Cardiol* 2005; 102: 239-247

18. Bahia-Oliveira LMG, Gomes JAS, Rocha MOC, et al. IFN-γ in human Chagas' disease: protection or pathology? *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 127-31

19. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1997; 60: 187-93

20. Xavier SS. Estudo longitudinal da morbi-mortalidade cardíaca da donça de Chagas em uma coorte de um grande centro urbano: análise clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica de 604 casos. Tese de Doutorado. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de janeiro. 1999. 181 p.

21. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *NEJM* 2006; 355: 799-808

22. Rihal, CS, Nishimura RA, Hatle LK, et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90 (6): 2772-2779

23. Nishimura RA & Tajik J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: doppler echocardiography is the clinician's rosetta stone. J Am Coll Cardiol 1997; 30 (1): 8-18

24. Parthenakis FI, Kanoupaki EM, Kochiadakis GE, et al. Left ventricular diastolic filling pattern predicts cardiopulmonary determinants of functional capacity in patients with congestive heart failure. Am Heart J 2000; 140 (2) : 338-344

25. Martínez OR, Guerra CH, Molina CA, et al. Estudio de la función diastólica ventricular izquierda en pacientes com enfermedad de Chagas. Arq Bras Cardiol 1986; 47 (1): 31-36

26. Sousa ACS, Marin-Neto JA, Maciel BC, et al. Disfunção sistólica e diastólica nas formas indeterminada, digestiva e cardíaca crônica da moléstia de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1988; 50 (5): 293-299

27. Maciel BC, Almeida Filho OC, Schmidt A, et al. Função ventricular na moléstia de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1994; 4 (2): 144-151

28. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, et al. Capacidade funcional máxima e função diastólica em portadores de cardiomiopatia chagásica sem insuficiência cardíaca congestiva. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69 (4): 237-241

29. Rigou DG, Gullone N, Carnevali, L, et al. Hallazgos electrocardiograficos y acocardiograficos. *Medicina* 2001; 61 (5): 541-544

30. Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, et al. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the regional diastolic function in Chagas' disease. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2 : 94-99

31. Hansen A, Haas M, Zugck C, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1049-55

32. Hahn HS & Hoit BD. Doppler echocardiographic assessment of diastolic ventricular function: transmitral and pulmonary venous flow indices. *Progress in Pediatric Cardiology* 1999; 10: 95-103

33. Appleton CP, Jensen JL; Hatle LK, et al. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10 (3) : 271-291

34. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (4) : 865-875

35. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis: a Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1991; 81: 808-16

36. Pinamonti B, Lenarda AD, Sinagra G, et al. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiographic and hemodynamic correlation and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 808-815

37. Xie G-Y, Berk MR, Smith MD, et al. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 132-9

38. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosmini E, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 383-90

39. Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, et al. Pseudonormal mitral filling pattern predicts hospital re-admission in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1787-95

40. Yong Y, Nagueh SF, Shimoni S, et al. Deceleration time in ischaemic cardiomyopathy: relation to echocardiographic and scintigraphic indices of myocardial viability and functional recoveryafter revascularization. Circulation 2001; 103: 1232-7

41. Tabet J-Y, Logeart D, Geyer C, et al. Comparison of the prognostic value of left ventricular filling and peak oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1864-71

42. Nijland F, Kamp O, Karreman AJP, Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1618-24

43. Kamel CS, Siqueira-Filho AG, Barreto LFM, et al. Insuficiência cardíaca congestiva. Correlação entre a classe funcional e as funções sistólica e diastólica avaliadas pela ecocardiografia com Doppler. Arq Bras Cardiol 2001; 76 (2): 127-131

44. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1064-71

45. Bruch C, Gotzmann M, Stypmann J et al. Electrocardiography and Doppler echocardiography for risk stratification in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1072-5

46. Pozzoli M, Capomolla S, Pinna G, Cobelli F, Tavazzi L. Doppler echocardiography reliably predicts pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure with and without mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 883-93

47. Shen WF, Tribouilloy C, Rey JL, et al. Prognostic significance of Doppler-derived left ventricular diastolic filling variables in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124 (6): 1524-1533

48. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. The Echo Manual. Second Edition.1999. p.45-57

49. Quiñones MA. Assessment of diastolic function. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2005; 47 (5): 340-355.

50. Souza ACS. Novos métodos de avaliação da função diastólica. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 2001; 3: 13-28

51. Elizari MV. La miocardiopatía chagásica. Perspectiva histórica. *Medicina (BS-AS)* 1999; 59:25-40

52. Pereira, MH, et al. Exercise testing in the latent phase of Chagas disease. *Clin Cardiol* 1984; 7 : 261-265

53. de Almeida-Filho OC, et al. Minor segmental dyssynergy reflects extensive myocardial damage and global left ventricular dysfunction in chronic Chagas' disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 610-616

54. Espinosa R, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol* 1985; 8: 45-56

55. Manzullo EC, Chuit R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 1999; 94 (suppl 1): 317-320

56. Bestetti RB, Rossi MA. A rationale approach for mortality risk stratification in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1997; 58: 199-209

57. Dias JCP. Naural history of Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65: 359-366

58. Sterin-Borda L, Gorelik G, Postan M, González Cappa S, Borda E. Alterations in cardiac beta adrenergic receptor in chagasic mice and their association with the circulating beta adrenoceptor related antibodies. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 116-25

59. Iossa D, Dequatro V, De-Ping-Lee, Elcayan B, Caeiro T, Palmero H. Pathogenesis of cardiac neurupathy in Chagas disease and the role of the autonomic nervous system. *J Auton Nerv Syst* 1990; 30: 583-8

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

61. Takle GB, Hudson L. Autoimmunity and Chagas' disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 1989; 145:79-92

62. Higushi ML, De Brito T, Reis MM et al. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis : Light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol* 1993; 2: 101-106

63. Bellotti G, Bocchi EA, De Moraes AV et al. In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. Am Heart J 1996; 131: 301-307

64. Ramos SG, et al. Lesions of mediastinal paraganglia in chronic chagasic cardiomyopathy: cause of sudden death? Am Heart J 1996; 131: 417-420

65. Marin-Neto JA: Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1998; 66: 129-131

66. Simões MV. Bases anatômicas e funcionais da dor precordial em portadores de cardiopatia chagásica crônica. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina, USP. Ribeirão Preto. 1994.

67. Xavier SS, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, et al. Evaluación y manejo del paciente con cardiopatía chagásica. *Enf Emerg* 2006.

68. Chiali PA, Halpern S, Nau GJ, et al. Malignant ventricular arrhythmias in chronic chagasic myocarditis. *PACE* 1982; 5: 162-172

69. Rassi A Jr, Rassi AG, Rassi SG, et al. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65: 377-387

70. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic myocarditis: Electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol* 1986; 57: 423-427

71. Giniger AG, Retyk EO, Laiño RA, et al. Ventricular tachycardia in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 459-462

72. Martinelli Filho M, Sosa E, Nishioka S. Clinical and electrophysiologic features of syncope in chronic chagasic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 563-570

73. Salles G, Xavier S, Sousa A et al. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease. *Circulation* 2003; 108: 305-312

74. Salles G, Xavier S, Sousa A, et al. T-wave axis deviation as an independent predictor of mortality in chronic Chagas' disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1136-1140

75. Castro C, Prata A, Macedo V. Estudo clínico durante 13 anos de 190 chagásicos crônicos de Mambaí, Goiás, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34 (4): 309-318

76. Parada H, Guerra HL, Guerrero L, et al. Diferencias clinicas y paraclinicas entre la miocardiopatia chagasica cronica y las miocardiopatias dilatadas primarias. *Arq Bras Cardiol* 1989; 53 (2): 99-104

77. Carvalhal SS, Almeida EA, Teixeira MAB. Cardiopatia chagásica crônica x cardiomiopatia dilatada – diagnóstico diferencial clínico e anátomo-patológico. *Arq Bras Cardiol* 1991; 57 (5): 359-361

78. Mady C, Cardoso RHA, Barreto ACP, et al. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90: 3098-3102

79. Pugliese C, Lessa I, Santos Filho A. Estudo da sobrevida na miocardite crônica de Chagas descompensada. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1976; 18: 191-201

80. Guerra HAC. Factores prognosticos em la evolution de la cardiopatia chagasica cronica. *Rev Fed Arg Cardiol* 1988; 17 (2).

81. Oliveira JSM, Araujo RRC, Navarro MA, Mucillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 147-151

82. Sousa AS. Incidência e escores de risco de acidente vascular encefálico cardioembólico em uma coorte de 1043 pacientes com doença de Chagas: Avaliação do prognóstico e proposta de estratégias de prevenção. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina, UFRJ. Rio de Janeiro. 2003.

83. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi AG, Rasi A. Sudden death in Chagas' disease: Review. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76(1): 86-96

84. Ministério da Saúde. Tratamento etiológico da doença de Chagas. 2 ed. Brasília: Fundação Nacional da Saúde. 1997.

85. Conselho Nacional de Pesquisas, Epidemiologia da doença de Chagas. Objetivos e metodologia dos estudos longitudinais. Relatório técnico número 1. Brasília. 1974.

86. OMS/OPAS. Aspectos clínicos de la enfermidad de Chagas. Informe de uma reunión conjunta OMS/OPAS de investigadores. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1974; 76: 141-158

87. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, et al. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994; 43: 27-38

88. Xavier SSX, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Aplicação da nova classificação da insuficiência cardíaca (ACC/AHA) na cardiopatia chagásica crônica: Análise crítica das curvas de sobrevida. *Revista da Socerj* 2005; 18 (3): 227-232

89. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure : pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 318-325

90. Caeiro T, Amuchastegui LM, Moreyra E, Gibson DG. Abnormal left ventricular diastolic function in chronic Chagas' disease. A clinical and pathologic study. *Circulation* 1980; 62: 787-799

91. Combellas I, Puigbó JJ, Acquatella H, et al. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas' heart disease. *Br Heart J* 1985; 53: 298-309

92. Sousa ACS, Marin-Neto JA, Maciel BC et al. Disfunção sistólica e diastólica nas formas indeterminda, digestiva e cardíaca crônica da moléstia de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1988; 50(5): 293-299

93. Barros MVL, Machado FS, Ribeiro ALP, et al. Diastolic function in Chagas' disease: An echo and tissue Doppler imaging study. . *Eur J Echocardiogr* 2004; 5 : 182-188

94. Siciliano APRV. Padrão da função diastólica e relação com a gravidade da forma clínica em 902 pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Tese de Mestrado. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de janeiro. 2006. 78 p.

95. Nunes MCP, Barbosa MM, Rocha MOC. Valor Prognóstico da disfunção diastólica em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 2004; 17(4): 15-22

96. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rocha MOC. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 82-88

97. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. *Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.38, supl. III, 2005

98. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J & Weyman A. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083

99. Teicholz L.E. & Kreulen T. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *The American Journal of Cardiology* 1976; 37: 7-11.

100. Xavier SS, Hasslocher-Moreno A, Pirmez C, et al. Echocardiographic features of chronic Chagas'heart disease. *Annals of the 46th Congress of American College of Cardiology* 1997; 145

101. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA et al. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *The American Heart Journal* 1989; 118: 1259-1265

102. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas J, et al. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (7): 1753-1760

103. Rakowsky H, Appleton C, Chan KL, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 736-760

104. Bestetti RB, Dalbo CMR, Freitas OC et al. Noninvasive predictors of mortality for pacientes with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology* 1994; 87:481-487

105. Adams HP Jr et al. TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischaemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 34-51

106. McKee PA, Castelli, WP, McNamara PM & Kannel WB. The natural history of congestive heart failure, the Framingham study. *The New England Journal of Medicine* 1971; 285: 1441-1449

107. Rassi A, Jr Rassi A & Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 2007; 115: 1101-1108

108. Prata SP, Cunha DS, Cunha SFC, et al. Prevalência de alterações eletrocardiográficas em 2000 pacientes chagásicos idosos e não idosos. *Arq Bras Cardiol* 1996; 369-372

109. Barreto ACP, Arteaga E, Mady C, et al. Sexo masculino. Fator prognóstico na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60: 225-227

110. Silva MAD, Costa JM, Barbosa JM et al. Fase crônica da doença de Chagas. Aspectos clínicos e evolutivos. *Arq Bras Cardiol* 1994: 63-281-285

111. Bestetti RB, Dalbo CMR, Correia- Filho D & Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patientes with Chagas' disease: a hospital derived cohort study. *Cardiology* 1996; 87: 481-487

112. Espinosa R, Pericci L, Carrasco HA, et al. Prognostic indicators in chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol* 1991; 30: 195-202

113. Borges-Pereira J. Doença de Chagas humana: estudo da infecção crônica, morbidade e mortalidade em Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil. (1976-1996). Tese de Doutorado, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro. 1997.

114. Kloetzel K & Dias JCP. Mortality in Chagas disease: Life-table for the period 1949-1967 in an unselected population. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 1968; 10:5-8

115. Hunt AS, Abraham WT, et al. 2009 Focused update incorporated into the American College of Cardiology / American Heart Association guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1-e90

116. Stevens MS, Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA, Schiller NB. Development of an echocardiographic risk-stratification index to predict heart failure in patients with stable coronary artery disease. The Heart and Soul study. *J Am Coll Cardiol Img* 2009; 2: 11-20

117. Nagueh SF & Zoghbi WA. Clinical assessment of LV diastolic filling by Doppler echocardiography. *ACC Current Journal Review* 2001; Jul/Aug: 45-49

118. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, et al. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 290-297

119. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, et al. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optmized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1591-1597

120. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005

ANEXOS

Anexo 1 – Banco de Dados em SPSS 11.0 da função diastólica na doença de Chagas

Anexo 2 – Trabalho publicado na Revista da SOCERJ Jan-Fev 2006

Anexo 3 – Formulário de levantamento de dados da pesquisa.

Anexo 4 – Case Summaries(a).

ANEXO 1

BANCO DE DADOS SPSS 11.0
Função diastólica na doença de Chagas

Índice	Variável	Descrição da Variável
1	n1nome	Nome
2	n2regist	Registro-Prontuário
3	datai	Data de início
4	dataf	Data Final
5	follow	Tempo de Seguimento
6	tipofu	Tipo de Seguimento (completo, abandono, telefone, viagem)
7	sexo	Sexo
8	n3idade	Idade
9	n34faixa	Faixa Etária
10	natural	Naturalidade
11	proceden	Procedência (banco de sangue, hosp primário, 2^{ario}, 3^{ario}, particular)
12	tafastam	Tempo de afastamento da área endêmica
13	origem	Origem (IPEC ou Virgem da Lapa)
14	sintoma	Sintoma
15	dor	Dor
16	palpitac	Palpitação
17	dispneia	Dispnéia
18	presinco	pré-síncope
19	n55sinco	Síncope
20	sincpre	síncope prévia
21	sincnova	síncope evolutiva
22	datasinc	Data síncope
23	pasist	PA sistólica
24	padiast	PA diastólica
25	fc	Frequência Cardíaca
26	ic	Insuf cardíaca
27	icprevia	Insuf cardíaca prévia
28	icnovo	IC evolutiva
29	n54class	Classe funcional máxima
30	n62mp	Bradi-MP
31	tipobrad	Tipo de Bradi-MP (sinusal, AV)
32	tipomp	Tipo MP (DDD, VVI)
33	mpprevia	Bradi-MP previa
34	mpnovo	Bradi-MP evolutiva
35	fibratri	Fibrilação atrial
36	faprevia	FA prévia
37	tipofapr	tipo FA prévia (paroxística, crônica, persistente)
38	fanova	FA evolutiva
39	tipofano	tipo FA evolutiva
40	datafa	dataFA
41	flutter	Flutter atrial
42	fluprevi	Flutter prévio
43	tipoflup	Tipo Flutter prévio
44	flunovo	Flutter evolutivo
45	tipfluno	Tipo flutter evolutivo
46	dataflu	Data flutter

Continuação

Índice	Variável	Descrição da Variável
47	tsv	outra TSV
48	tsvprevi	TSV prévia
49	tiptsvpr	tipo TSV prévia - descrição
50	tsvnova	TSV evolutiva
51	tiptsvno	Tipo TSV evolutiva – descrição
52	datatsv	Data TSV
53	n68tvms	TVMS
54	tvmsprev	TVMS prévia
55	tvmsnova	TVMS evolutiva
56	n72ave	AVE
57	dataave	data AVE
58	follow2	Follow até AVE
59	avextia	AVE x TIA
60	avetipo	tipo de AVE-cardio
61	tipo2	reavaliação tipo de AVE-neuro
62	evento1	AVE cardioembólico
63	evento2	AVE cardioembólico+indeterminado
64	tcc	TCC isquemia
65	datatcc	data TCC
66	tccoutro	laudo TCC
67	doppler	Doppler carótidas
68	datadopp	data Doppler
69	outdopp	laudo Doppler
70	recorr	recorrência embólica
71	datarec	data da recorrência
72	ouembol	outro embólico
73	tipouemb	tipo outro embólico – descrição
74	dataouem	data outro embólico
75	n48ecgno	ECG normal
76	dataecg	data ECG
77	n57dciv	distúrbio de condução
78	n58brd	BRD isolado
79	n60hbae	HBAE isolado
80	n61brdhb	BRD+HBAE
81	n59bre	BRE
82	n42zei	ZEI
83	n44altis	APRV
84	n46sve	SVE
85	bav1	BAV1
86	bav2m1	BAV2m1
87	bav2m2	BAV2m2
88	bavt	BAVT
89	as	arritmia sinusal
90	n45ev	EV
91	tipoev	tipo EV
92	econorma	ECO normal
93	dataeco	data ECO
94	n5alteco	tipo alteração ECO
95	n24ves	VES (mm)
96	n23ved	VED (mm)
97	n6fe	Fração de ejeção
98	n25ae	AE (mm)
99	pp	parede posterior (mm)
100	siv	SIV (mm)
101	n7bidime	função ao bidimensional

Continuação

Índice	Variável	Descrição da Variável
102	disfunc	presença de disfunção
103	n71modse	disfunção moderada a grave
104	grave	disfunção grave
105	n53aneur	Aneurisma
106	aneuapic	aneurisma apical
107	localane	local aneurisma
108	tipoaneu	tipo de aneurisma (mamilar, dedo de luva, raquete)
109	n20tromb	Trombo
110	trobprev	trombo prévio
111	trobnovo	trombo evolutivo
112	datatrob	data do trombo
113	altapica	alt segmentar apical
114	altinf	alt segmentar inferior
115	altpost	alt segmentar posterior
116	altsepto	alt segmentar septo
117	altanter	alt segmentar anterior
118	altlater	alt segmentar lateral
119	disfvd	disfunção de VD
120	im	Insuficiência mitral
121	grauim	intensidade IM (leve, moderada, grave)
122	diastol	função diastólica (normal, déficit relax, pseudo-normal, restritivo)
123	e	onda E
124	a	onda A
125	tdm	tempo de desaceleração
126	triv	TRIV
127	rxnormal	RX normal
128	progress	Progressão
129	dataprog	data da progressão
130	tipoprog	tipo de progressão
131	n50obito	Óbito
132	n51causa	causa óbito (insuf cardíaca, morte súbita, AVE, não-cardíaca)
133	obitocha	óbito por Chagas
134	subita	morte súbita
135	n80has	HAS
136	n81dm	DM
137	n82disli	Dislipidemia
138	cardiopa	outra cardiopatia
139	n86ieca	IECA
140	n91betab	beta-bloqueador
141	n88espir	Espironolactona
142	n89furos	Furosemida
143	n90htz	Hidroclorotiazida
144	n85digit	Digital
145	n87amiod	Amiodarona
146	n83aas	AAS
147	dataaas	data início AAS
148	n84warfa	Warfarin
149	datawarf	data início warfarin
150	n92antca	antagonista cálcio
151	hipogli	hipoglicemiante oral
152	estatina	Estatina
153	fibrato	Fibrato
154	n94benzo	Benzonidazol
155	outras	comorbidades e observações
156	medico	Médico que faz o acompanhamento

ANEXO 2

Trabalho publicado na Revista da SOCERJ Jan-Fev 2006

Padrão da Função Diastólica e Relação com a Gravidade da Forma Clínica em 902 Pacientes na Fase Crônica da Doença de Chagas

Artigo Original

10

Pattern of Diastolic Function and its Relation to the Severity of the Clinical Form in 902 Patients in the Chronic Phase of Chagas Disease

Ana Paula dos Reis Velloso Siciliano, Alejandro Hasslocher-Moreno, Andréa Silvestre de Sousa, Pedro Emanuel Alvarenga Americano do Brasil, Marcelo Teixeira de Holanda, Marcelo Yorio Garcia, Sergio Salles Xavier

FIOCRUZ, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Objetivo: Avaliar o padrão da função diastólica em uma grande série de pacientes na fase crônica da doença de Chagas (DC), correlacionando-o com a gravidade da forma clínica.

Métodos: Foram incluídos 902 pacientes consecutivos com sorologia positiva para a doença de Chagas e sem evidências de cardiopatia não-chagásica. Todos foram submetidos a um protocolo de avaliação clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica. A função diastólica foi avaliada ao Doppler através da análise do fluxo mitral, sendo classificada em normal (NL), déficit do relaxamento (DR), pseudonormal (PN) e restritiva (R). A gravidade da forma clínica foi definida em estágios, segundo a classificação de insuficiência cardíaca (IC) da *American Heart Association* (AHA) adaptada para DC, adotada pelo Consenso Brasileiro de DC de 2005. Estágios: A: eletrocardiograma (ECG) alterado e ecocardiograma (ECO) normal; B1: ECO alterado, com fração de ejeção (FE) >45%, sem IC; B2: ECO alterado, com FE <45%, sem IC; C: IC compensada e D: IC refratária. Pacientes com ECG normal não são incluídos na classificação.

Resultados: A média de idade dos pacientes foi de 46±11 anos, com leve predomínio do sexo feminino (54%). Entre os 412 pacientes com ECG normal, 18% apresentavam DR e o restante tinha função diastólica normal. Graus crescentes de disfunção diastólica foram associados com queda significativa da FE (%): NL: 67±6; DR: 60±14; PN: 41±9; R: 26±8, com valor de p <0,0001. Da mesma forma, estágios crescentes de gravidade da forma clínica foram associados à piora progressiva do padrão da função diastólica: **A** (n=264): NL: 73% - DR: 27%; **B1** (n=108): NL: 32% - DR: 59% - PN: 9%; **B2** (n=76): DR: 47% - PN: 40% - R: 13%; **C** (n=32): DR: 41% - PN: 28% - R: 31%; **D** (n=10): DR: 20% - PN: 30% - R: 50%, com valor de p <0,0001.

Conclusões: Alteração da função diastólica ocorre precocemente na doença de Chagas. Padrões

Objective: To evaluate the pattern of diastolic function and its relation to the severity of the clinical form in a large series of patients with chronic Chagas disease (CD).

Methods: 902 consecutive patients with positive serology for Chagas disease and without evidence of non-Chagasic cardiomyopathy were included. All of them underwent clinical examination, electrocardiogram, chest X-ray, and echocardiogram on admission. The diastolic function was evaluated with Doppler analysis of the mitral flow and classified as normal (NL), abnormal relaxation (AR), pseudonormal (PN), and restrictive (R). The severity of the clinical form was defined in stages, in accordance with the classification of cardiac insufficiency (CI) from the AHA adapted for CD and adopted by the Brazilian consensus of CD in 2005. Stages: A: abnormal ECG and normal ECHO; B1: abnormal ECO with ejection fraction (EF) >45% and without CI; B2: abnormal ECHO with EF<45% without CI; C: compensated CI; D: refractory CI. Patients with normal ECG were not included in the classification.

Results: The mean age of the patients was 46±11 years, with a slight preponderance of female patients (54%). Among the 412 patients with normal ECG, 18% had abnormal relaxation and the remaining others had normal diastolic function. Increasing degrees of diastolic dysfunction were associated with significant deterioration of the ejection fraction: NL: 67±6; AR: 60±14; PN: 41±9; R: 26±8, p<0.0001. Increasing stages of severity of the clinical form were associated with progressive deterioration of diastolic function: **A** (n=264): NL: 73% - AR: 27%; **B1** (n=108): NL; 32% - AR: 59% - PN: 9%; **B2** (n=76): AR: 47% - PN: 40% - R: 13%; **C** (n=32): AR: 41% - PN: 28% - R: 31%; **D** (n=10): AR: 20% - PN: 30% - R: 50%, p<0.0001.

Conclusion: Diastolic function is prematurely affected in chronic Chagas disease. Deterioration of diastolic

Endereço para correspondência: ssx@hucff.ufrj.br

crescentes de disfunção diastólica se associam com a maior gravidade da forma clínica. Graus avançados de disfunção diastólica estão sempre associados a comprometimento significativo da função sistólica ventricular esquerda.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Função diastólica, Forma clínica

function is related to the severity of the clinical form. Advanced diastolic dysfunction is always associated with significant compromise of the systolic function of the left ventricle.

Key words: Chagas disease, Diastolic function, Clinical form

A doença de Chagas foi descrita inicialmente pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas em 1909 e, mesmo quase um século depois, permanece como um grave problema de saúde pública na América Latina[1].

Dados da Organização Mundial de Saúde estimam entre 16 e 18 milhões o número de pessoas infectadas nos países latino-americanos[2], dos quais 3 a 5 milhões encontram-se no Brasil[3,4]. Estima-se que, mundialmente, ocorram cerca de 21 mil óbitos por ano secundários a complicações da doença[5].

O envolvimento cardíaco é determinante fundamental da história natural da doença de Chagas, podendo causar graus variáveis de alteração da função sistólica e diastólica de ambos os ventrículos. Entretanto, não são ainda conhecidos os mecanismos que influenciam o padrão evolutivo da cardiopatia chagásica crônica (CCC) em cada indivíduo. Evidências indicam que o prognóstico da CCC depende da gravidade do acometimento miocárdico, sendo a morte súbita e a morte por insuficiência cardíaca (IC) os principais mecanismos de óbito nesses pacientes[6,7].

O acometimento cardíaco pelo *Trypanosoma cruzi* determina síndromes clínicas diversas, que podem apresentar-se isoladamente ou em conjunto: arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, tromboembolismo e morte súbita. É a cardiomiopatia a de pior prognóstico, quando comparada às outras etiologias[8-10].

Desde a sua descrição inicial, diversas propostas de classificação do acometimento cardíaco foram buscadas ao longo do tempo para facilitar o manejo clínico desses pacientes, bem como também para a avaliação prognóstica e terapêutica.

Recentemente, a nova classificação de IC recomendada pela ACC/AHA foi adaptada e aplicada em uma coorte de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, tendo o seu valor prognóstico validado através da análise crítica das curvas de sobrevida[11]. Baseado nesse estudo, o atual Consenso de Diagnóstico e Tratamento da Doença de Chagas, apresentado na reunião anual de Uberaba, recomenda o uso dessa classificação para a caracterização da gravidade da forma clínica nesses pacientes.

A função diastólica representa importante parâmetro na avaliação de pacientes com IC, estando relacionada à classe funcional e à sobrevida, e sendo pouco estudada na miocardiopatia chagásica.

Estudos com número relativamente pequeno de pacientes têm descrito, na doença de Chagas, alterações precoces da função diastólica, detectadas através de diferentes modalidades ecoDopplercardiográficas, em pacientes nas formas indeterminada e cardíaca da doença[12-17]. Essas alterações refletiriam a restrição miocárdica decorrente da distensibilidade reduzida, provocada pelo caráter fibrosante da cardiopatia chagásica crônica, havendo evidências de que a disfunção diastólica precederia a sistólica[17].

Permanece, no entanto, ainda pouco estudado o padrão de enchimento ventricular esquerdo e sua relação com a função sistólica ventricular nas diversas formas clínicas da fase crônica da doença de Chagas.

O presente estudo tem como objetivo descrever o padrão de disfunção diastólica em uma grande série de pacientes na fase crônica da doença de Chagas e correlacionar o padrão de disfunção diastólica com a gravidade da forma clínica da cardiopatia chagásica.

Metodologia

No período de março de 1990 a dezembro de 2003, 1251 pacientes consecutivos foram avaliados no ambulatório do Instituto de Pesquisa em Doença de Chagas (IPEC), com diagnóstico de doença de Chagas, confirmado por pelo menos duas técnicas sorológicas distintas (imunofluorescência e ELISA). Destes, 85 pacientes foram excluídos por apresentarem cardiopatia não-chagásica ou porque não puderam permanecer em acompanhamento. Foram excluídos ainda mais 223 pacientes pela

impossibilidade de avaliação da função diastólica (Doppler não estava disponível nos três primeiros anos do estudo) e 41 pacientes que apresentavam função diastólica indeterminada (portadores de marca-passo, fibrilação atrial ou outras arritmias).

Os 902 pacientes incluídos são de procedências diversas: 41% são constituídos por candidatos a doadores de sangue, encaminhados de bancos de sangue a partir de uma sorologia positiva para a doença de Chagas; 14% foram recrutados a partir de busca ativa, através da realização de exame sorológico em parentes e conhecidos dos pacientes do estudo que tivessem história epidemiológica positiva; e os demais pacientes foram encaminhados da rede hospitalar (31%) ou por procura espontânea (14%).

Todos os pacientes foram submetidos, no momento de admissão do estudo, a um protocolo de avaliação que incluía exame clínico completo, eletrocardiograma de 12 derivações, RX de tórax e ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler.

O ecocardiograma uni e bidimensional foi realizado em todos os pacientes pelo mesmo ecocardiografista. O exame ecocardiográfico incluiu os cortes convencionais para-esternais, supra-esternais, apicais e subcostais e variações dos cortes convencionais, principalmente dos apicais, com o objetivo de identificar alterações segmentares localizadas (geralmente pequenos aneurismas mamilares). Medidas dos diâmetros do ventrículo esquerdo ao final da sístole e da diástole foram realizadas ao modo M, conforme preconizado pela *American Society of Echocardiography* (ASE). A função sistólica global do ventrículo esquerdo foi avaliada de forma objetiva ao modo M, através do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teicholz e Kreulen (1976), sendo classificada em: normal (FE ≥55%), levemente deprimida (FE <55% e ≥45%), moderadamente deprimida (FE <45% e ≥35%) ou gravemente deprimida (FE <35%). Devido ao caráter freqüentemente segmentar da cardiopatia chagásica crônica[18], a função sistólica global do ventrículo esquerdo também foi avaliada ao bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, levemente, moderadamente ou gravemente deprimida[19].

Foram definidas quatro categorias de função diastólica após análise do enchimento ventricular esquerdo ao fluxo mitral[20,21].

1. Padrão normal: tempo de desaceleração da onda E mitral (TDM) <220ms; relação E/A >1; tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) <100ms
2. Déficit do relaxamento: TDM >220ms; relação E/A <1; TRIV >100ms
3. Pseudonormal: refere-se à aparência semelhante a do fluxo mitral normal (TDM entre 150ms e 220ms; E/A entre 1 e 2; TRIV entre 60ms e 100ms). Foram classificados como portadores do padrão pseudonormal os pacientes que apresentavam disfunção sistólica (FE <50%) e/ou aumento atrial esquerdo.
4. Restritivo: TDM <150ms; relação E/A >2; TRIV <60ms

Para a caracterização da gravidade da forma clínica foi utilizada a classificação da ACC/AHA adaptada para a doença de Chagas, conforme recomendado pelo Consenso Brasileiro e descrita abaixo (nesta classificação são incluídos apenas pacientes com ECG alterado):

- Estágio A: ECG alterado e ECO normal
- Estágio B: ECO alterado sem IC, subdivido em:
  . B1: FE ≥ 45%
  . B2: FE < 45%
- Estágio C: IC compensada
- Estágio D: IC descompensada

Na análise estatística foi utilizado o teste do qui-quadrado para a comparação de variáveis categóricas. O teste de Kolmogorov-Sminorv foi utilizado para testar a normalidade da distribuição das variáveis numéricas. Para a comparação de médias entre mais de 2 grupos foi utilizada a análise de variância (ANOVA). Neste caso, o teste de comparações múltiplas de Bonferroni foi utilizado para identificar onde estavam as diferenças. O critério de determinação de significância foi o nível de 5%.

Resultados

Características gerais da população estudada

Foram estudados 902 pacientes chagásicos com idade média de 46±12 anos (16 a 84 anos), com leve predomínio do sexo feminino (54%). Em relação aos achados eletrocardiográficos, 54,1% apresentavam alteração compatível com cardiopatia chagásica crônica, sendo a mais freqüente a presença de bloqueio do ramo direito associado ao hemibloqueio anterior esquerdo (Tabela 1).

A maioria dos pacientes apresentava ecocardiograma normal (72%), sendo que 80% tinham função sistólica normal (Tabela 2), com fração de ejeção média de 62±13% (Tabela 3). Em relação aos padrões de disfunção diastólica, o predomínio foi do padrão normal, com 63% dos pacientes (Figura 1).

Tabela 1
Características clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas da população geral

Características	n	%
Idade média (anos)	46 ±12	
Sexo masculino	413	46%
IC prévia	42	4,5%
ICT > 0,5	144	16%
ECG normal	412	46%
BRD isolado	117	13%
HBAE isolado	43	5%
BRD + HBAE	213	24%
BRE	19	2%
ZEI	32	3,5%
EV	162	18%
APRV	79	9%

IC=insuficiência cardíaca; ICT=índice cardiotorácico; ECG=eletrocardiograma; BRD=bloqueio do ramo direito; HBAE=hemibloqueio anterior esquerdo; BRE=bloqueio do ramo esquerdo; ZEI=zona eletricamente inativa; EV=extra-sístole ventricular; APRV=alteração primária da repolarização ventricular

Tabela 2
Características ecocardiográficas (variáveis categóricas) da população geral

Características	n	%
Ecocardiograma normal	652	72,0%
Função normal*	724	80%
Disfunção leve	65	7,0%
Disfunção moderada	59	6,5%
Disfunção grave	54	6,0%
Aneurisma	114	13,0%
IM moderada	25	3,0%
IM grave	8	1,0%

IM=insuficiência mitral; *Avaliação subjetiva ao bidimensional

Tabela 3
Características ecocardiográficas (variáveis contínuas) da população geral

Características	Média ± DP
VED (mm)	52 ± 7
VES (mm)	34 ± 9
Fração de ejeção (%)	62 ± 13
AE (mm)	34,5 ± 5
Onda E (cm/s)	73 ± 20
Onda A (cm/s)	62 ± 18
TRIV (ms)	95,5 ± 58
TDM (ms)	206 ± 49

VED=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VES=diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE=diâmetro atrial esquerdo; TRIV=tempo de relaxamento isovolumétrico; TDM=tempo de desaceleração do fluxo mitral

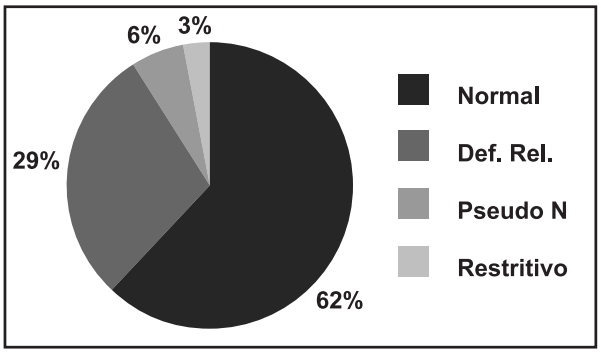


Figura 1
Padrões de função diastólica da população geral
Def Rel= déficit de relaxamento; PseudoN= pseudonormal

Foi também realizada uma classificação da população geral do estudo de acordo com a gravidade da forma clínica, segundo o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (Tabela 4).

Tabela 4
Gravidade da forma clínica – Consenso Brasileiro

Forma clínica	n	%
Estágio A	264	53%
Estágio B1	108	22%
Estágio B2	76	16%
Estágio C	32	7%
Estágio D	10	2%

Características gerais da população estudada, de acordo com a função diastólica

As características gerais da população também foram analisadas de acordo com o padrão da função diastólica. Na Tabela 5 estão descritas as características clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas. Nas Tabelas 6 e 7 são descritas as características ecocardiográficas.

Observa-se que a média de idade foi maior nos pacientes com disfunção diastólica do tipo déficit do relaxamento. Os pacientes com função diastólica normal eram mais jovens e aqueles com padrão pseudonormal ou restritivo apresentaram uma média de idade intermediária (Tabela 5).

As alterações eletrocardiográficas foram mais freqüentes nos pacientes com disfunção diastólica avançada. Entre os 412 pacientes com ECG normal, 18% apresentavam déficit do relaxamento, e o restante tinha função diastólica normal.

Todos os pacientes com padrão restritivo apresentavam grave disfunção sistólica, com fração de ejeção média de 26±8%. Observou-se uma nítida piora da função sistólica ventricular esquerda, com queda significativa da fração de ejeção e aumento

Tabela 5
Características clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas de acordo com a função diastólica da população geral

Variável	Normal	Déficit Relaxamento	Pseudonormal	Restritivo	Valor p
Idade (anos)	42 ± 11	54 ± 9	46 ± 10	49 ±15	<0,0001*
Sexo masculino	256 61%	109 27%	32 8%	16 4%	0,012
IC prévia	0	15 36%	12 28%	15 36%	<0,0001
ICT > 0,5	40 28%	62 43%	21 14,5%	21 14,5%	<0,0001
ECG normal	336 72%	261 18%	0	0	<0,0001
BRD isolado	70 60%	40 34%	5 4%	2 2%	0,8
HBAE	15 35%	17 40%	6 14%	5 11%	<0,0001
BRD + HBAE	92 43%	87 41%	24 11%	10 5%	<0,0001
BRE	4 21%	7 37%	3 16%	5 26%	<0,0001
ZEI	9 28%	10 31%	7 22%	6 19%	<0,0001
APRV	24 30%	35 45%	13 16%	7 9%	<0,0001
EV	46 28%	65 40%	34 21%	17 11%	<0,0001

IC=insuficiência cardíaca; ICT=índice cardiotorácico; ECG=eletrocardiograma; BRD=bloqueio do ramo direito; HBAE=hemibloqueio anterior esquerdo; BRE=bloqueio do ramo esquerdo; ZEI=zona eletricamente inativa; EV=extra-sístole ventricular; APRV=alteração primária da repolarização ventricular

(*) Comparações múltiplas de Bonferroni mostraram que a idade dos pacientes com padrão normal foi significativamente inferior a dos outros 3 grupos. A idade do grupo com déficit do relaxamento foi significativamente superior a do grupo de padrão pseudonormal. Não houve diferença significativa entre os grupos déficit do relaxamento e restritivo e entre pseudonormal e restritivo.

Tabela 6
Características ecocardiográficas (variáveis categóricas) da população geral de acordo com a função diastólica

Variável	Normal	Déficit Relaxamento	Pseudonormal	Restritivo	Valor p
Eco normal	516 79%	136 21%	0	0	<0,0001
Função normal*	542 74,5%	180 25%	2 0,5%	0	<0,0001
Disf. leve	22 34%	37 57%	6 9%	0	<0,0001
Disf. moderada	0	28 47%	31 53%	0	<0,0001
Disf. grave	0	16 30%	13 24%	25 46%	<0,0001
Disf.mod. / grave	0	45 40%	41 37%	25 22%	<0,0001
Aneurisma	24 21%	48 42%	29 25%	13 12%	<0,0001
IM leve	7 15%	18 39%	15 33%	6 13%	<0,0001
IM moderada	2 8%	3 12%	9 36%	11 44%	<0,0001
IM grave	0	0	1 12,5%	7 87,5%	<0,0001

Disf.=disfunção; mod.=moderada; IM=insuficiência mitral; (*) Avaliação subjetiva ao bidimensional

Tabela 7
Características ecocardiográficas (variáveis numéricas) da população geral de acordo com a função diastólica

Variável	Normal	Déficit Relaxamento	Pseudonormal	Restritivo	Valor p
VED (mm)	50 ± 5	52 ± 7	63 ± 7	70 ± 9	<0,0001*
VES (mm)	31 ± 4	36 ± 9	50 ± 9	61 ± 8	<0,0001
FE (%)	67 ± 6.5	60 ± 14	41 ± 10	26 ± 8	<0,0001
AE (mm)	33 ± 4	35 ± 4	37 ± 4	45 ± 8	<0,0001
Onda E (cm/s)	79 ± 15	54 ± 13	84 ± 19	109 ± 27	<0,0001
Onda A (cm/s)	55 ± 13	78 ± 15	58 ± 20	35 ± 15	<0,0001
TRIV (ms)	86 ± 50	117 ± 72	90 ± 11,5	71 ±13	<0,0001
TDM (ms)	190 ± 26	252 ± 53	180 ± 40	126 ± 20	<0,0001

VED=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VES=diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FE=fração de ejeção; AE=diâmetro atrial esquerdo; TRIV=tempo de relaxamento isovolumétrico; TDM=tempo de desaceleração do fluxo mitral

(*) As comparações múltiplas de Bonferroni demonstraram diferenças nas variáveis numéricas entre todos os subgrupos, com valor de p<0,0001, exceto o diâmetro atrial esquerdo entre os gupos de déficit do relaxamento e pseudonormal e, também, como esperado, os parâmetros de função diastólica entre os grupos normal e pseudonormal.

dos volumes ventriculares e do átrio esquerdo, com graus crescentes de disfunção diastólica (Tabela 7 e Figuras 2, 3, 4 e 5).

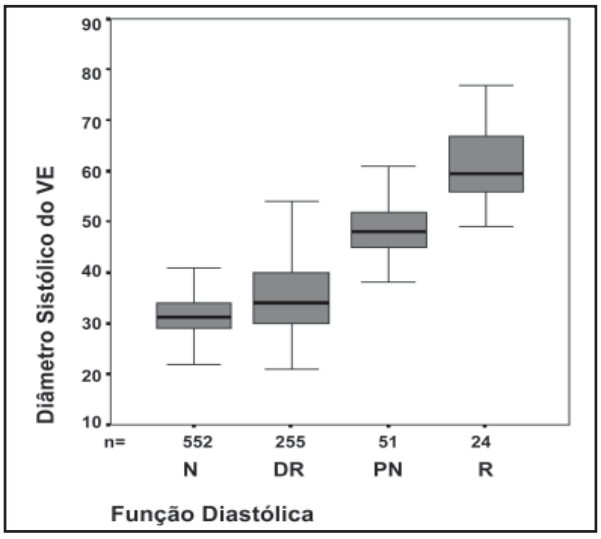


Figura 2
Relação entre os padrões de função diastólica e o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
VE=ventrículo esquerdo; N=normal; DR=déficit do relaxamento; PN=pseudonormal; R=restritivo

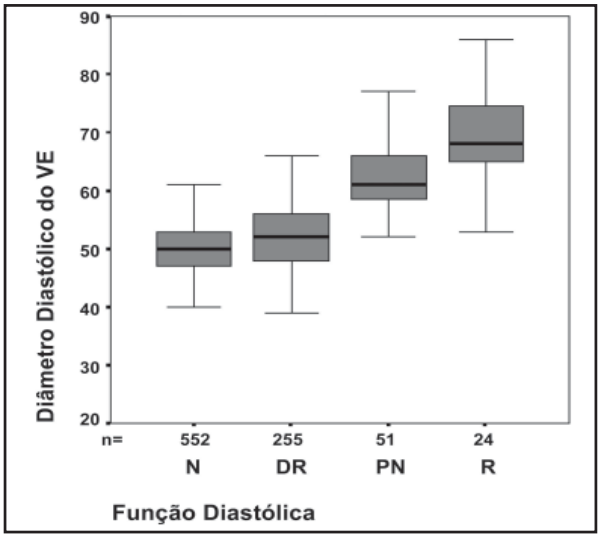


Figura 3
Relação entre os padrões de função diastólica e o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
VE=ventrículo esquerdo; N=normal; DR=déficit do relaxamento; PN=pseudonormal; R=restritivo

Função diastólica e gravidade da forma clínica de acordo com a classificação da doença de Chagas (Consenso Brasileiro)

Foi também realizada uma análise procurando relacionar os diversos padrões de disfunção diastólica com a gravidade da forma clínica na fase crônica da doença de Chagas, segundo o Consenso Brasileiro.

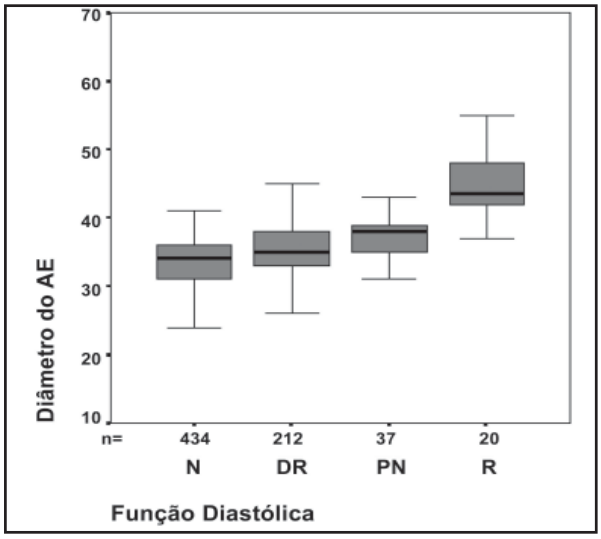


Figura 4
Relação entre os padrões de função diastólica e o diâmetro atrial esquerdo
AE=diâmetro atrial esquerdo; N=normal; DR=déficit do relaxamento; PN=pseudonormal;R=restritivo

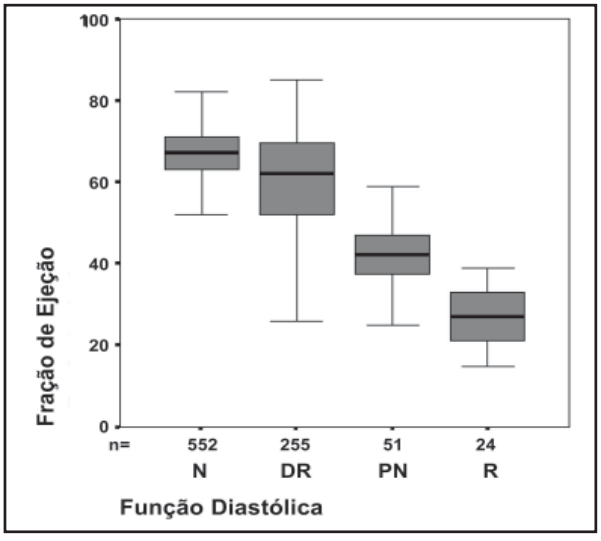


Figura 5
Relação entre os padrões de função diastólica e a fração de ejeção (%)
N=normal; DR=déficit do relaxamento; PN=pseudonormal; R=restritivo

Foram analisados apenas os pacientes da coorte com ECG alterado (490 pacientes – 54%), uma vez que aqueles com ECG normal não são incluídos nesta classificação.

Observa-se, na Tabela 8, que nenhum dos pacientes com grau avançado de disfunção diastólica se apresentava no estágio A. Da mesma forma, a maioria dos pacientes no estágio D apresentava disfunção diastólica avançada, indicando que estágios crescentes de gravidade da forma clínica foram associados à piora progressiva do padrão de disfunção diastólica (Figura 6).

A relação entre função diastólica e gravidade da forma clínica também foi avaliada na população sem hipertensão arterial sistêmica, estando representada na Tabela 9 e na Figura 7. Observa-se que o mesmo padrão previamente descrito para a população geral se mantém quando são excluídos os pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica.

Discussão

Características gerais da população

A avaliação da função diastólica foi realizada em uma grande série consecutiva de pacientes com doença de Chagas, com perfil de morbidade semelhante ao descrito em áreas endêmicas, o que difere dos outros estudos urbanos da literatura, que geralmente incluem pacientes referenciados para centros terciários, com a doença já em sua fase avançada. Foram excluídos apenas os pacientes com cardiopatia não-chagásica.

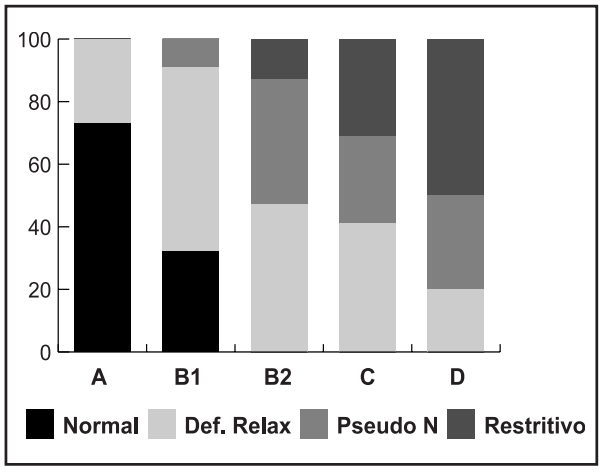


Figura 6
Padrões de função diastólica de acordo com a gravidade da forma clínica segundo o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas na população geral
Def relax= déficit de relaxamento; PseudoN=pseudonormal

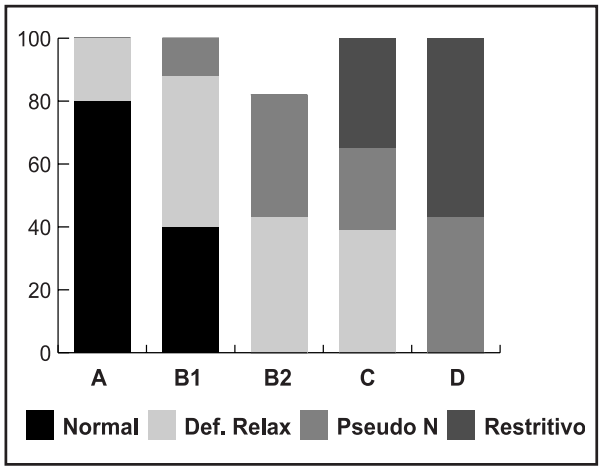


Figura 7
Padrões de função diastólica de acordo com a gravidade da forma clínica segundo o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas na população sem hipertensão arterial sistêmica
Def relax= déficit de relaxamento; PseudoN= pseudonormal

Tabela 8
Padrões de função diastólica de acordo com a gravidade da forma clínica segundo o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas na população geral

Estágios	Normal		Déficit Relaxamento		Pseudonormal		Restritivo	
Estágio A	194	73%	70	27%	0		0	
Estágio B1	35	32%	64	59%	9	9%	0	
Estágio B2	0		36	47%	30	40%	10	13%
Estágio C	0		13	41%	9	28%	10	31%
Estágio D	0		2	20%	3	30%	5	50%

Valor de p para as diferenças entre os grupos <0,0001

Tabela 9
Padrões de função diastólica de acordo com a gravidade da forma clínica segundo o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas na população sem hipertensão arterial sistêmica

Estágios	Normal		Déficit Relaxamento		Pseudonormal		Restritivo	
Estágio A	123	80%	29	20%	0		0	
Estágio B1	27	40%	33	48%	8	12%	0	
Estágio B2	0		25	43%	24	40%	10	17%
Estágio C	0		9	39%	6	26%	8	35%
Estágio D	0		0		3	43%	4	57%

Valor de p para as diferenças entre os grupos <0,0001

Uma proporção considerável dos indivíduos foi encaminhada ao IPEC por intermédio de bancos de sangue, uma vez que esta instituição é referência em doença de Chagas. Dessa forma, a população do estudo é constituída por um grupo bastante heterogêneo de pacientes, incluindo desde indivíduos assintomáticos com ECG e ecocardiograma normais, até pacientes com IC e grave disfunção ventricular . Esta heterogeneidade é uma característica da doença de Chagas em sua fase crônica, conferindo aos pacientes uma grande variabilidade clínica e prognóstica.

Dentro deste perfil de baixa morbidade da população, a maioria dos pacientes apresenta função diastólica normal. No entanto, foi observada parcela significativa de pacientes com disfunção diastólica, apesar de eletrocardiograma e ecocardiograma normais. Alterações precoces da função diastólica na doença de Chagas já foram previamente descritas em estudos menores[15,22].

Recentemente, Barros et al. avaliaram a função diastólica a partir da análise do fluxo mitral e Doppler tissular, de 77 pacientes divididos em 3 grupos: 1- grupo controle, 2- pacientes com doença de Chagas e ECG normal, 3- pacientes chagásicos com ECG alterado[17]. Foi observada diferença estatisticamente significativa no tempo de desaceleração mitral entre o grupo-controle e os grupos de pacientes chagásicos, apesar de não haver diferença significativa nos grupos de chagásicos entre si. Em relação ao Doppler tissular, diferenças significativas foram observadas nos vários segmentos do anel mitral entre os três grupos estudados, com valores menores de velocidade de pico da onda diastólica inicial (E') no grupo de chagásicos com ECG alterado, indicando a presença de alteração precoce na função diastólica em pacientes chagásicos com ECG normal e a progressão da anormalidade diastólica na cardiopatia chagásica crônica .

No presente estudo, devido à ausência de grupo-controle, não se pôde avaliar de forma mais detalhada as alterações precoces da função diastólica. Porém, mesmo após serem excluídos os pacientes hipertensos do estudo, observa-se que parcela significativa da população chagásica com ECG normal (12,5%) apresentava sinais de déficit do relaxamento, corroborando os achados dos estudos acima mencionados.

Função diastólica e gravidade da forma clínica

No manuseio dos pacientes cardiopatas, é essencial entender a importância da avaliação do enchimento ventricular nas varias condições fisiopatológicas que podem acometer o músculo cardíaco. A presença de anormalidades da função diastólica ocorre precocemente na insuficiência cardíaca, e tem importante valor prognóstico em vários estados patológicos, independentemente do grau de disfunção sistólica, apresentando papel determinante na estratégia terapêutica.

Pouquíssimos estudos na literatura avaliaram a função diastólica na doença de Chagas e sua relação com o grau de disfunção sistólica. Nenhum, até o presente momento, procurou relacionar a disfunção diastólica com a gravidade da forma clínica.

Barros et al. avaliaram a função diastólica através do Doppler mitral e do Doppler tissular em 169 pacientes chagásicos, porém a forma clínica desses pacientes não foi mencionada[23]. Os pacientes foram divididos em quatro grupos, de acordo com o grau de disfunção diastólica: normal, déficit do relaxamento, pseudonormal e restritivo. Em relação ao presente estudo, a média de idade dos pacientes foi bastante similar, exceto no grupo de pacientes com padrão restritivo que se constituiu de indivíduos mais jovens no estudo de Barros (idade média = 41±8 anos). Ainda comparando os dois estudos: no grupo restritivo de Barros, os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo foram menores (66mm±4mm e 50mm±14mm, respectivamente), a fração de ejeção média foi maior (31,5±7%), a velocidade da onda E mitral foi menor (78,5cm/s±20cm/s) e o tempo de desaceleração mitral foi maior (146ms±11ms). Apesar dessas pequenas diferenças, Barros et al. também observaram forte correlação entre a piora da função diastólica e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($r=0,75$, $p<0,0001$), bem como aumento das dimensões ventriculares ($r=0,66$, $p<0,0001$) e do diâmetro atrial esquerdo ($r=0,68$, $p<0,0001$). A análise da velocidade da onda E' ao Doppler tissular demonstrou uma redução linear com graus crescentes de disfunção diastólica.

Num outro estudo, Nunes et al. avaliaram 93 pacientes chagásicos com miocardiopatia dilatada e classe funcional média de 1,8±0,8[24]. Esse grupo de pacientes se constituiu de indivíduos em fase mais avançada da doença, com fração de ejeção média de 39±12% e diâmetros diastólico e sistólico do VE de 63mm±8mm e 51mm±11mm, respectivamente. Em relação à análise da função diastólica, 26% dos pacientes apresentavam padrão normal, 27% déficit do relaxamento, 17% pseudonormal e 14% restritivo; no restante, não foi possível determinar o padrão de função diastólica.

Foi observado que a disfunção diastólica associou-se à disfunção sistólica ($p<0,0001$), sendo que o padrão normal e o de déficit do relaxamento predominaram nos pacientes com disfunção

sistólica leve. Na presença de comprometimento acentuado da função sistólica, o padrão restritivo foi o mais freqüente.

No presente estudo, demonstrou-se que a disfunção diastólica é mais freqüente e mais grave nos estágios mais avançados da doença, e que acompanha graus crescentes de comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo. Padrões crescentes de disfunção diastólica se associam com a maior gravidade da forma clínica.

Foi observado também que a piora progressiva na função diastólica está associada a aumento dos diâmetros sistólico e diastólico do VE, bem como aumento do diâmetro atrial esquerdo e queda na fração de ejeção.

Não foi encontrada disfunção diastólica avançada em pacientes sem comprometimento significativo da função sistólica. Todos os pacientes com padrão restritivo apresentavam grave disfunção sistólica, com fração de ejeção média de 26±8%. Mesmo o padrão pseudonormal foi raro nos pacientes sem disfunção sistólica moderada ou grave.

Isto pode ser explicado pelo caráter altamente fibrosante desta cardiomiopatia, que gera progressiva redução da complacência e da distensibilidade ventricular, ocasionando também dilatação das câmaras cardíacas e redução da capacidade contrátil do miocárdio[25].

Limitações

Em relação às limitações do estudo, é importante tecer alguns comentários sobre a forma de avaliação da função diastólica. Como a inclusão dos pacientes teve início em 1990, métodos modernos de avaliação da função diastólica, como o Doppler tissular e a velocidade de propagação do fluxo mitral ao color M-mode não estavam amplamente disponíveis. Tais métodos são mais importantes para o diagnóstico diferencial entre os padrões normal e pseudonormal, uma vez que ambos apresentam parâmetros semelhantes na avaliação isolada pelo fluxo mitral. Foi considerado o diagnóstico de padrão pseudonormal nos pacientes que apresentavam fração de ejeção abaixo de 50%, uma vez que diversos estudos mostram que, em pacientes com disfunção sistólica, espera-se no mínimo uma alteração do relaxamento miocárdico[26,27]. Devido a esta limitação, alguns casos com função sistólica normal poderiam ter sido subdiagnosticados em relação à presença de disfunção diastólica.

Ainda em relação à forma de avaliação da função diastólica, também não foi realizada diferenciação, através de manobras de redução da pré-carga, entre padrão restritivo reversível e irreversível, também pelo fato de este conceito ser relativamente recente. Porém, ambos são estágios avançados de disfunção diastólica e relacionados a sintomas de congestão pulmonar, sendo que o restritivo irreversível está associado a um prognóstico ainda pior[28,29].

Alguns estudos já demonstraram que o Doppler tissular permite diagnosticar precocemente a presença de disfunção diastólica nos pacientes chagásicos[23,30]. Por outro lado, essa técnica recente ainda não se encontra amplamente disponível devido ao seu elevado custo, principalmente na rede pública de saúde, onde é acompanhada a maioria dos pacientes chagásicos, uma doença tipicamente associada à população de baixo nível socioeconômico.

Pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) não foram excluídos. Isto porque, sendo afecção bastante prevalente, seria importante entender o comprometimento da função diastólica em pacientes com ambas as patologias. Por outro lado, foi realizada também avaliação do padrão da função diastólica e sua relação com a gravidade da forma clínica na população de pacientes sem HAS. E, de forma semelhante à população geral, observou-se que graus crescentes de disfunção diastólica estavam associados à maior gravidade da forma clínica.

Pacientes com função diastólica dita indeterminada (portadores de marca-passo, fibrilação atrial ou outras arritmias) foram excluídos do estudo; porém esta limitação é inerente à própria avaliação da função diastólica pelo ecoDoppler, não sendo possível a sua determinação mesmo com os novos recursos anteriormente citados, tendo ocorrido em apenas uma pequena parcela da população geral.

Conclusões

Alteração da função diastólica do VE ocorre precocemente na doença de Chagas. Padrões crescentes de disfunção diastólica se associam com a maior gravidade da forma clínica. Graus avançados de disfunção diastólica estão sempre associados a comprometimento significativo da função sistólica ventricular esquerda. Piora progressiva na função diastólica está associada a aumento dos diâmetros sistólico e diastólico do VE, bem como aumento do diâmetro atrial esquerdo e queda na fração de ejeção.

Referências

1. Schmunis GA, Zicker F, Moncayo A. Interruption of Chagas' disease transmission through vector elimination. Lancet. 1996;348:1171.
2. World Health Organization. Control of Chagas' Disease. Report of a WHO Expert Committee. Geneva. WHO Technical Report Series. 1991;811:1-95.
3. Dias JCP. A doença de Chagas e seu controle na América Latina. Uma análise de possibilidades. Cadernos de Saúde Pública. 1993;9:201-209.
4. Camargo ME, Silva GR, Castilho EA, et al. Inquérito sorológico da prevalência de infecção chagásica no Brasil 1975-1980. Rev Inst Med Trop. 1984;26:192-204.
5. Conforto A, Sung J. Chagas' disease. Topics in Emergency Medicine. 2003;25(3):262-72.
6. Xavier SS. Estudo longitudinal da morbi-mortalidade cardíaca da doença de Chagas em uma coorte de um grande centro urbano: análise clínica, eletrocardiográfica, radiológica e ecocardiográfica de 604 casos [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1999.
7. Salles G, Xavier S, Sousa A, et al. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease. Circulation. 2003;108:305-12.
8. Freitas HFG, Chizzola PR, Paes AT, et al. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. Int J Cardiol. 2005;102:239-47.
9. Bahia-Oliveira LMG , Gomes JAS, Rocha MOC, et al. IFN-g in human Chagas' disease: protection or pathology? Braz J Med Biol Res. 1998;31:127-31.
10. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol. 1997;60:187-93.
11. Xavier SSX, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Aplicação da nova classificação da insuficiência cardíaca (ACC/AHA) na cardiopatia chagásica crônica: análise crítica das curvas de sobrevida. Rev SOCERJ. 2005;18(3):227-32.
12. Martínez OR, Guerra CH, Molina CA, et al. Estudio de la función diastólica ventricular izquierda en pacientes con enfermedad de Chagas. Arq Bras Cardiol. 1986;47(1):31-36.
13. Sousa ACS, Marin-Neto JA, Maciel BC, et al. Disfunção sistólica e diastólica nas formas indeterminada, digestiva e cardíaca crônica da moléstia de Chagas. Arq Bras Cardiol. 1988;50(5):293-99.
14. Maciel BC, Almeida Filho OC, Schmidt A, et al. Função ventricular na moléstia de Chagas. Rev SOCESP. 1994;4(2):144-51.
15. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, et al. Capacidade funcional máxima e função diastólica em portadores de cardiomiopatia chagásica sem insuficiência cardíaca congestiva. Arq Bras Cardiol. 1997;69(4):237-41.
16. Rigou DG, Gullone N, Carnevali L, et al. Hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos. Medicina. 2001;61(5):541-44.
17. Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, et al. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the regional diastolic function in Chagas' disease. Eur J Echocardiogr. 2001;2:94-99.
18. Xavier SS, Hasslocher-Moreno A, Pirmez C, et al. Echocardiographic features of chronic Chagas' heart disease. Annals of the 46th Congress of the American College of Cardiology. Anaheim;1997:145.
19. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, et al. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. Am Heart J. 1989;118:1259-265.
20. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas J, et al. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol. 1996;27(7):1753-760.
21. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. J Am Coll Cardiol. 1998;32(4):865-75.
22. Migliore RA, Guerrero FT, Armenti A, et al. Diastolic function in Chagas' disease. Medicina. 1990;50(6):537-42.
23. Barros MVL, Machado FS, Ribeiro ALP, et al. Diastolic function in Chagas' disease: An echo and tissue Doppler imaging study. Eur J Echocardiogr. 2004;5:182-88.
24. Nunes MCP, Barbosa MM, Rocha MOC. Valor prognóstico da disfunção diastólica em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica. Rev Bras Ecocardiogr. 2004;17(4):15-22.
25. Bogliolo L. As causas anatômicas da insuficiência cardíaca na cardiopatia (miocardite) chagásica crônica, estudadas comparativamente com causas anatômicas da insuficiência cardíaca noutras cardiopatias. Parte II. Arq Bras Cardiol. 1976;29(6):478-83.
26. Nagueh SF, Zoghbi WA. Clinical assessment of LV diastolic filling by Doppler echocardiography. ACC Curr J Rev. 2001;Jul/Aug:45-49.
27. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, et al. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. J Am Soc Echocardiogr. 2004;17:290-97.
28. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, et al. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 1998;31:1591-597.
29. Hansen A, Haas M, Zugck C, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1049-1055.
30. Barros MVL, Machado FS, Ribeiro ALP, et al. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15:1197-201.

ANEXO 3

Formulário de levantamento de dados da pesquisa.

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

I P E C

LAUDO DE ECOCARDIOGRAMA

Nome: _____ Registro: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Data: ____/____/____ Exame número: _____

Indicação: _____ Qualidade do exame: _____

MEDIDAS

AO: _____ AE: _____ SEPTO: _____ PP: _____ VED: _____ VES: _____ FE: _____

FUNÇÃO MIOCÁRDIA

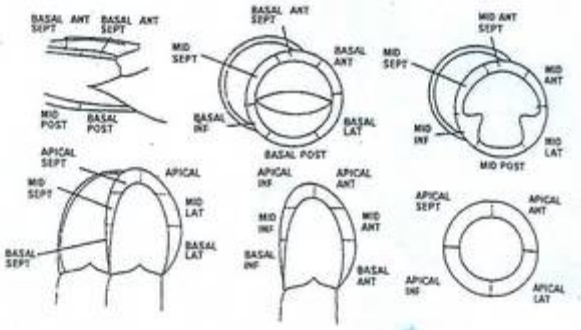
Função sistólica global: _____

Função segmentar de VE: _____

_____

_____

0 - não visualizada
1 – normal
2 – hipocinética
3 – acinética
4 - discinética
5 – hiperdinâmica
6 – hiperrefr./afinamento



Função diastólica de VE: _____

_____

Diâmetros cavitários: _____

_____

_____

Espessura parietal: _____

_____

IPEC-ECO-01

VÁLVULAS

Mitral: _____

Aórtica: _____

Tricúspide: _____

Pulmonar: _____

PERICÁRDIO

DOPPLER

OUTROS

CONCLUSÕES

Data: ____/____/____

ANEXO 4

Case Summaries(a)

PRONT.	CAUSA DO ÓBITO	COMORBIDADES E OBSERVAÇÕES
03328	Morte súbita	Obstrução intestinal - tranferido para HGB, onde faleceu MS
03949	Morte súbita	Óbito enquanto dormia, comunicado pelo marido
06687	Morte súbita	
09079	Morte súbita	Faleceu na fila espera endócrino HUCFF (hipotir por amiod)
09583	Morte súbita	Encontrado morto em casa, faltou ao EEF
09664	Insuf cardíaca	Óbito no HEC por complicações IC
09705	Morte súbita	Morte súbita ABBR, prog ECO p/ disf grave 6,2/7,2, FE30%
10600	Insuf cardíaca	Óbito no HEC, IC refrataria - 41 dias dobuta
10614	Morte súbita	Faleceu subitamente em casa
10625	Insuf cardíaca	
10902	Morte súbita	Prog Eco para disf leve 4,0/5,7 FE 54%, CA tireóide operado 95
11064	Insuf cardíaca	Óbito no HEC IC refratária, choque cardiogênico
11462	Morte súbita	Irmã informa morte súbita apos subir ladeira na Bahia
12081	Morte súbita	Estava cozinhando quando se sentiu mal e faleceu
12197	AVE	
12240	Insuf cardíaca	Óbito choque (ICC refratária)
12412	Insuf cardíaca	Óbito HUCFF falência múltiplos órgãos (IR-diálise, Ihep, Vent Mec)
12669	Morte súbita	Faleceu subitamente em casa no interior PE (Carpina)
12731	Insuf cardíaca	
12881	Morte súbita	Trazida a Fiocruz já morta, faleceu subitamente
12993	Morte súbita	MS na porta do HUCFF quando chegava p/ EEF - recusou longo tempo
13041	Morte súbita	Faleceu subitamente no HEC (internação por IC)
13043	AVE	
13098	Morte súbita	Faleceu subitamente enquanto cozinhava
13365	Morte súbita	Recusava-se ao EEF, morte súbita / estava fila TX cardíaco
13446	Morte súbita	Atendido na emergência BD'or, em estado pré-agônico, tentativa resussus
13478	Morte súbita	Encontrada morta pelo neto sentada na cadeira
13484	Morte súbita	Morte súbita em Jacobina, contato telef filha maio/2003
13486	Morte súbita	Faleceu subitamente enquanto assistia futebol na televisão
13623	Morte súbita	Faleceu no ponto de ônibus, indo à fisioterapia
13905	Morte súbita	15/02/00 atendida PAT precordialgia e 220x140, 9d após faleceu no culto
13980	Insuf cardíaca	Teste 6 min - 798m
14156	Insuf cardíaca	
14171	Morte súbita	Faleceu no HMSA, atestado como causa indeterm (chegou cadáver)
14685	Insuf cardíaca	Óbito no HUCFF, aguardando cirurgia IM - REMORA todos ecos, anticoag
15070	Insuf cardíaca	Óbito IC no IPEC
16034	Insuf cardíaca	Faleceu internada no HEC, dobuta, Iresp, TOT/VM
16673	Insuf cardíaca	Eco HMSF. 31-07-02/óbito em 25-09-02/era acompanhado IECAC
17349	Insuf cardíaca	Susp amio + digox por bradi
17388	Morte súbita	Relato de morte por IAM (filha disse ter feito necropsia) no HGB
17987	Morte súbita	
18625	Morte súbita	Disf mod evoluiu para disf grave Óbito MS em 17/04/2008
19372	Insuf cardíaca	