

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DA CEILÂNCIA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRITO-SENSO EM CIÊNCIAS
E TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

DIFERENÇAS NA TONOMETRIA POR APLANAÇÃO EM PACIENTES
PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA DE ETIOLOGIA
CHAGÁSICA E ISQUÊMICA.

Alexandra Corrêa Gervazoni Balbuena de Lima

Brasília, 31 de julho de 2013.

DIFERENÇAS NA TONOMETRIA POR APLANAÇÃO EM PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA DE ETIOLOGIA CHAGÁSICA E ISQUÊMICA.

ALEXANDRA CORRÊA GERVAZONI BALBUENA DE LIMA

Dissertação apresentada à Faculdade da Ceilândia da
Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do Grau
de Mestre em Ciências e Tecnologias da Saúde.

ORIENTADOR: PROF. DR. GERSON CIPRIANO JUNIOR

ALEXANDRA CORRÊA GERVAZONI BALBUENA DE LIMA

DIFERENÇAS NA TONOMETRIA POR APLANAÇÃO EM PACIENTES
PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA DE ETIOLOGIA
CHAGÁSICA E ISQUÊMICA.

Dissertação aprovada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologias da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade da Ceilândia da Universidade de Brasília.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gerson Cipriano Júnior

(Orientador – FCE/ UnB)

Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

(Examinador Externo – Universidade de São José do Rio Preto)

Prof. Dra. Maria Estefânia Bosco Otto

(Examinador Externo – Instituto de Cardiologia do Distrito Federal)

Prof. Dra. Kelb Bouesquet Santos

(Examinador Interno – FCE / UnB)

Brasília, 31 de julho de 2013.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me abençoado com os Dons do Espírito Santo (Sabedoria, Fortaleza, Ciência, Conselho, Entendimento, Piedade e Temor a Deus) e que a cada dia eu eles cresçam e me aproximem mais da Verdadeira Fé.

Agradeço ao meu orientador, professor Gerson Cipriano Júnior, pela paciência, por acreditar mais do que no meu trabalho e me auxiliar no meu crescimento profissional.

Agradeço a minha Família pelo Apoio sempre incondicional, pelo Amor sem fim e pela Amizade eterna. Agradeço a oportunidade de crescer bem, num bom ambiente familiar, de viver alegremente e de ser orientada no caminho certo nos momentos decisivos de minha vida. Amo Vocês!!!

Aos meus queridos amigos do nosso grupo de pesquisa, Reabilitação Cardiorrespiratória e Tecnologias Assistidas, pela ajuda em todo o período da pesquisa, pelo carinho e incentivo em todos os momentos.

Ao Instituto de Cardiologia do Distrito Federal e Voluntários, por fornecerem a estrutura física e pessoal e por acreditarem no nosso trabalho e contribuírem para a pesquisa.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde da FCE-UnB, para ajudar os alunos e incentivar a pesquisa.

A todos os meus amigos que sempre me apoiam nos meus sonhos e vibram com as minhas conquistas e que hoje fazem parte da minha vida.

Muito Obrigada!

“A nossa maior glória não reside no fato de nunca cairmos, mas sim em levantarmos sempre depois de cada queda.”

Confúncio

SUMÁRIO:

LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
RESUMO	13
ABSTRACT	14
1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1. A Insuficiência Cardíaca	19
2.1.1 Epidemiologia	19
2.1.2. Definição	20
2.1.3. Fisiopatologia	21
2.2. Avaliação Morfológica e Funcional Ventricular na Insuficiência Cardíaca Dilatada pelo Ecocardiograma com Doppler	27
2.3. Função Vascular Endotelial na Insuficiência Cardíaca	29
2.4. Relação entre a Circulação Sistêmica e Insuficiência Cardíaca Dilatada – O Acoplamento Vascular-Ventricular	31
2.5. Avaliação da Pressão Central e a Tonometria por Aplanação na Insuficiência Cardíaca	35
3. OBJETIVO	38
3.1. Objetivo Geral	38
3.2. Objetivos Específicos	38
4. METODOLOGIA	39
4.1. Tipo de Estudo	39
4.2. Visão Geral do Protocolo	39
4.3. Métodos	40

4.3.1 Avaliação Clínica	40
4.3.2. Ecocardiograma	41
4.3.3. Tonometria por Aplanção da artéria radial	43
4.4. Análise Estatística	45
5. RESULTADOS	47
6. DISCUSSÃO	54
6.1. Avaliação Clínico-Epidemiológica	54
6.2. Avaliação Morfológica e Funcional	55
6.3. Avaliação Vascular	56
6.4. Limitações do Estudo	58
6.5. Perspectivas Futuras	59
7. CONCLUSÃO	60
8. REFERÊNCIAS	61
9. ANEXOS	70
9.1. Aprovação no Comitê de Ética	70
9.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	72
9.3. Ficha de Avaliação Clínica	75
9.4. Planilha de Excel Pacientes Chagásicos	77
9.5. . Planilha de Excel Pacientes Isquêmicos	80
9.6. . Planilha de Excel Indivíduos Saudáveis	83
9.7. Artigo Científico	87

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1 - Características Epidemiológicas dos Pacientes	50
Tabela 2 – Dados Ecocardiográficos	51
Tabela 3 – Dados da Tonometria por Aplanção	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação da IC em diferentes estágios evolutivos	21
Figura 2 – Evolução da IC em estágio clínicos	21
Figura 3 - Teoria da Síndrome Cardiorrenal da IC	22
Figura 4 - Teoria Hemodinâmica da IC	22
Figura 5 - Mecanismos Fisiopatológicos na Insuficiência Cardíaca	23
Figura 6 – Mecanismos Fisiopatológicos na Cardiopatia Isquêmica	24
Figura 7 – Esquema dos principais Mecanismos envolvidos na Cardiopatia Chagásica Crônica	25
Figura 8 – Esquema comparando os mecanismos fisiopatológicos principais nas cardiopatias isquêmica e chagásica	26
Figura 9 – O papel do endotélio na IC	29
Figura 10 – O papel dos fatores de risco cardiovascular no aumento da pós-carga, alterando o acoplamento vascular-ventricular	31
Figura 11 - Onda refletida normal e com aumento da rigidez arterial	32
Figura 12 – Propagação da onda de pulso e reflexão do sangue na artéria	33
Figura 13 – O enrijecimento arterial como consequência e mecanismo para lesão vascular e miocárdica	34
Figura 14 – Comportamento da onda refletida na aorta em indivíduos normais e com aumento da rigidez arterial	36
Figura 15 – Tonometria por aplanção da artéria radial de um homem de 41 anos	37
Figura 16 – Visão geral do protocolo	40
Figura 17 – Processo de avaliação pela tonometria por aplanção	44
Figura 18 - Ilustração de uma onda de pressão aórtica central num sujeito de meia-idade	45
Figura 19 – Imagem de tonometria por aplanção de indivíduo jovem saudável	45
Figura 20 – Esquema ilustrando o total de paciente selecionados para o estudo e os critérios de exclusão	47

Figura 21 – Imagens de exames de tonometria por aplanção radial de paciente chagásico, paciente isquêmico e indivíduo saudável 53

Figura 22 – Diferença no formato da onda de pulso periférico do indivíduo normal para o paciente com disfunção sistólica e diastólica 58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

IC: Insuficiência Cardíaca

DAC: Doença Arterial Coronariana

CF: Classe Funcional

NYHA: New York Heart Association

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

DM: Diabetes Mellitus

DLP: Dislipidemia

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

SNS: Sistema Nervoso Simpático

VE: Ventrículo Esquerdo

FE: Fração de Ejeção

VD: Ventrículo Direito

TA: Tonometria de Aplanção

PAS: Pressão arterial sistólica

PAD: Pressão arterial diastólica

PAM: Pressão arterial média

PP: Pressão de Pulso

FC: Frequência Cardíaca

PASc: Pressão arterial sistólica central

PADc: Pressão arterial diastólica central

PPc: Pressão de Pulso central

PASr: Pressão arterial sistólica radial

IAx: índice de incremento

IAx 75%: AI corrigido para uma frequência de 75bpm

SBP 1: Pressão arterial sistólica no primeiro pico

SBP 2: Pressão arterial sistólica no segundo pico

VOP: Velocidade de onda de Pulso

AVV: Acoplamento Ventrículo-Vascular

EMIC: Espessura Médio Intimal Carotídea

VSFVE: Volume Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo

DDVE: Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo

DSVE: Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo

E: Velocidade de enchimento rápido precoce da diástole

A: Velocidade de enchimento tardio na diástole na fase da contração atrial

E/A: Razão entre a velocidade de enchimento precoce e a velocidade de enchimento tardio na diástole

e': Velocidade de deslocamento da parede septal ou lateral na fase de enchimento precoce da diástole ao Dopler tecidual

E/e': Razão entre a velocidade de enchimento e a velocidade deslocamento miocárdico na fase precoce da diástole

AE: Átrio Esquerdo

VAE: Volume do Átrio Esquerdo

DDVD: Diâmetro Diastólico do Ventrículo Direito

S VD: Velocidade de deslocamento do VD na sístole ao Dopler tecidual

IMC: Índice de Massa Corporal

IECA: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

IA1: Inibidor da Angiotensina 1

CDI: CardioDesfibrilador Implantável

RESUMO:

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma importante causa de hospitalização e mortalidade. A melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos em diferentes etiologias pode levar a uma melhor identificação de pacientes com pior prognóstico e evolução. **Objetivo:** Comparar a função vascular pela tonometria de aplanção (TA) em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica e chagásica. **Métodos:** Trinta e dois indivíduos do sexo masculino, 11 IC isquêmica, 10 IC chagásica, e 11 controles saudáveis pareados por idade e índice de massa corporal foram incluídos nesta análise. Manejo farmacológico antes do início do estudo foi mantido e as avaliações clínica e ecocardiográfica foram realizadas. A onda de pulso da artéria radial foi medida de forma não invasiva usando a TA. **Resultados:** Ambos os grupos isquêmico e chagásico apresentaram disfunção sistólica biventricular e disfunção diastólica em comparação ao grupo saudável. Os pacientes chagásicos apresentaram maiores diâmetros ventriculares e volume atrial esquerdo, associado com menor pressão arterial sistólica radial (PASr) e pressão arterial sistólica central (PASc), que estariam relacionados a um maior remodelamento ventricular e comprometimento hemodinâmico. Os pacientes isquêmicos demonstraram um índice de aumento (IAX) mais elevado, associado com aos fatores de risco cardiovascular clássicos, que contribuem para uma doença vascular inflamatória. **Conclusão:** Em conclusão, a partir da avaliação da função vascular pela TA foram observadas diferenças em pacientes portadores de IC isquêmica chagásica. Nossos resultados indicam que parecem existir mecanismos fisiopatológicos distintos na IC de etiologia isquêmica e chagásica.

PALAVRAS-CHAVE: Cardiomiopatia isquêmica, cardiomiopatia chagásica, insuficiência cardíaca, função vascular endotelial; Tonometria de aplanção.

ABSTRACT:

Background: Heart failure (HF) is an important cause of hospitalization and mortality. The best comprehension of different pathophysiological mechanisms can lead to better identification of critically ill patients. **Objective:** Compare aplanation tonometry (AT) measurements in patients with ischemic and Chagas HF. **Methods:** Thirty-two male subjects, 11 ischemic HF, 10 Chagas HF, and 11 healthy controls matched by age and body mass index were included in this analysis. Pharmacological management prior to initiation of the study was maintained and both clinical and echocardiographic evaluations were made. The radial artery pulse wave was measured non-invasively using an AT. **Results:** Ischemic HF and Chagas HF patients demonstrated biventricular systolic dysfunction and diastolic dysfunction compared to the healthy group. Chagas's patients had higher ventricular diameters and left atrial volume, associated with lower systolic radial and central systolic blood pressure, which would be related to greater ventricular remodeling and hemodynamic compromise. The ischemic patients demonstrated an augmentation index (IAX) higher, associated with the classic cardiovascular risk factors, which contribute to inflammatory vascular disease. **Conclusion:** In conclusion, key AT differences were observed in patients with ischemic and Chagas HF groups. Our findings indicate patients with Chagas and ischemic HF present with unique pathophysiologic mechanisms.

KEY-WORDS: Ischemic Cardiomyopathy, Chagas Cardiomyopathy; Heart Failure; Endotelial Function; Aplanation Tonometry.

1. Introdução:

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração, sendo um dos mais importantes desafios clínicos atuais na área da saúde. Trata-se de um problema epidêmico em progressão(1). Embora sua terapêutica tenha evoluído substancialmente nos últimos vinte anos, o prognóstico da doença ainda pode ser considerado desfavorável. Estima-se uma prevalência de 23 milhões de pessoas no mundo, com incidência de dois milhões por ano. Tal aumento de incidência relaciona-se aos avanços terapêuticos no tratamento do infarto agudo do miocárdio, da hipertensão arterial e mesmo da IC, ocasionando maior sobrevida e aumento da prevalência e de internações hospitalares por essa síndrome. No Brasil, a principal etiologia da IC é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial. Em determinadas regiões geográficas do país e em áreas de baixas condições socioeconômicas, à doença de Chagas e a cardiopatia valvular reumática crônica são etiologias importantes de IC (1, 2).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte no mundo. Estima-se que 17,3 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares em 2008, representando 30% de todas as mortes globais. Dessas mortes, cerca de 7,3 milhões foram devido à doença cardíaca coronária e 6,2 milhões foram por acidente vascular cerebral. Mais de 80% das mortes cardiovasculares ocorrem em países de renda baixa e média(3).

De acordo com a OMS, cerca de 7 a 8 milhões de pessoas são portadores de Chagas no mundo, principalmente na América Latina. Devido à internacionalização da migração, estima-se que 720.000 pessoas com doença de Chagas fora da América do Sul, nos EUA, Austrália, Europa, Canadá e Japão(4). Pacientes com sorologia positiva costumam ter a mesma expectativa de vida de que os pacientes não chagásicos(5). Pacientes apenas com alterações eletrocardiográficas têm uma ligeira diminuição na sobrevida, enquanto os pacientes com IC têm uma diminuição

acentuada na sobrevida, apenas cerca de 30% sobrevivem 5 anos após o aparecimento dos sintomas(6).

A IC pode ser definida como uma síndrome complexa caracterizada por falência do coração e incapacidade de propiciar suprimento adequado de sangue para atender às necessidades metabólicas teciduais. O conceito fisiopatológico da IC como produto final de um processo em que participam não apenas fatores de lesão miocárdica e sobrecarga hemodinâmica, mas, fundamentalmente, a ativação neuromoral crônica (hiperatividade simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona) e a síndrome de inflamação sistêmica(1, 7, 8).

Na fisiopatologia da cardiopatia isquêmica dois processos estão implicados: a oferta e a demanda de oxigênio pelo miocárdio. A isquemia miocárdica ocorre quando há desequilíbrio na oferta e na demanda de oxigênio. Em algumas condições, o comprometimento da oferta de oxigênio é secundário à diminuição do fluxo sanguíneo, sendo essa a fisiopatologia da maioria dos casos de infarto agudo do miocárdio (IAM) e dos episódios de angina instável. Em outras situações, como a hipertrofia ventricular, o aumento na demanda de oxigênio é o mecanismo responsável pela isquemia miocárdica(9). Apesar da contribuição desses fatores na determinação da isquemia miocárdica, a doença aterosclerótica coronária é o substrato anatômico mais importante na fisiopatogenia da cardiopatia isquêmica. (10-14).

A cardiopatia chagásica corresponde por 25 a 30% dos casos crônicos e representa uma neurocardiomiopatia de elevada morbimortalidade, caracterizada por lesões isoladas ou associadas de gravidade variável, do miocárdio atrial e ventricular, do sistema de excitação-condução elétrica e da inervação autonômica intrínseca, principalmente parassimpática. Entre suas manifestações, isoladas ou combinadas, estão a disfunção ventricular sistólica ou diastólica, que podem culminar em IC, diferentes arritmias, disfunção autonômica cardíaca, tromboembolismo e morte súbita(15-17).

A mortalidade da cardiomiopatia chagásica está intimamente ligada ao grau de envolvimento miocárdico(6). A cardiomiopatia chagásica, dentre todas as

etiologias de IC, parece ser a que traz o pior prognóstico para seus pacientes (16, 18). Esse dado foi demonstrado por Freitas e colaboradores em um estudo prospectivo que envolveu 1.220 pacientes portadores de IC em classes funcionais (CF) III e IV da New York Heart Association (NYHA)(19). Rassi e colaboradores, em seguimento de uma coorte com 204 pacientes com IC por 46 meses, encontraram alguns preditores de risco de morte cardiovascular, incluindo CF III e IV da NYHA (2,7 vezes maior risco), aumento na frequência cardíaca em 10 bpm (1,6 vez maior risco), aumento na creatinina sérica (aumento de 60% do risco) e etiologia chagásica (aumento em 4,1 vezes o risco)(20).

Dentre os métodos disponíveis para avaliação da função endotelial destaca-se a tonometria por aplanção (TA) da artéria radial, medida não invasiva, validada para determinação da rigidez arterial, capaz de fornecer informações sobre a condição funcional do vaso arterial por meio da análise do índice de incremento (IAx), calculado a partir da velocidade da onda de pulso (VOP), utilizando o cálculo da razão entre a onda refletida e a onda ejetada, estimando assim a PAS central (16, 18) (21-23).

As medidas de IAx, pressão de incremento e pressão de pulso (PP) podem identificar os pacientes que estão em maior risco de DAC e doença vascular periférica (24). Além disso, as medições das pressão centrais mostram os efeitos dos fatores de risco cardiovascular (por exemplo: diabetes, apnéia obstrutiva do sono, tabagismo), antes de alterações na pressão arterial periférica (24-26). Assim, o IAx pode oferecer visão clínica de risco cardiovascular e também pode refletir as propriedades de desempenho cardíaco (27, 28).

A despeito da diversidade fisiopatológica e clínica que caracteriza os pacientes portadores de IC, alguns preditores prognósticos são conhecidos e aceitos, como a hipotensão arterial, níveis elevados de escórias nitrogenados, disfunção do VE(13, 29). Portanto, na literatura também já está bem estabelecido a presença da disfunção endotelial e da rigidez arterial na fisiopatologia da IC de etiologia isquêmica e a sua importância como um fator prognóstico(30-32), assim como a superioridade da avaliação da pressão arterial central em relação à pressão periférica(33, 34). Reconhecendo na fisiopatologia IC chagásica como principais

componentes fisiopatológicos um comprometimento do SNA associado a uma fibrose imuno-mediada dos miócitos(15, 16, 35) não está definido na literatura se o comprometimento do acoplamento vascular-ventricular e o enrijecimento vascular seriam mecanismos determinantes na fisiopatologia da cardiopatia chagásica. Além disso, devido ao pior prognóstico(19, 20, 36) a avaliação da pressão arterial central teria um papel importante na avaliação da IC chagásica.

2. Revisão da Literatura:

2.1. *A Insuficiência Cardíaca*

2.1.1. Epidemiologia

Aproximadamente 1-2% da população adulta em países desenvolvidos tem IC, com o aumento da prevalência de $\geq 10\%$ entre as pessoas 70 anos de idade ou mais velhos(37). A IC é considerada a condição clínica mais dispendiosa da atualidade, e as hospitalizações representam cerca de 60% do total de seus custos. Nos Estados Unidos, cerca de trezentos mil pacientes morrem de IC, como causa primária ou causa contribuinte por ano, e o número de mortes tem aumentado continuamente. A mortalidade apresentou aumento até 1987, e atualmente mantém-se estável em nível elevado, apesar dos avanços no tratamento com diminuição na taxa de mortes por internação, que atualmente, encontra-se em torno de 4%(38, 39). No Brasil, segundo o DATASUS, do Ministério da Saúde, pode-se estimar que cerca de 6,4 milhões de brasileiros sofram de IC(40). A taxa de mortalidade anual dos pacientes internados no Sistema Único de Saúde (SUS) oscila em torno de 6% a 7% para pacientes não selecionadas, e de 30% a 40% para enfermos na CF IV da NYHA, adequadamente tratados. Com isso, os custos de tratamento são crescentes, levando a IC como um importante problema de saúde pública mundial(3, 39).

A prevalência da IC nos países desenvolvidos, como Estados Unidos, França, Alemanha, Itália, Japão, Espanha e Reino Unido, é estimada em 1% a 2% da população(38). A DAC é a causa de cerca de dois terços dos casos de IC, e a hipertensão e o diabetes são os prováveis fatores contribuintes na maioria dos casos(37). No Brasil, a principal etiologia da IC é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial(1).

Devido à globalização da Doença de Chagas (DC), criou-se novo problema epidemiológico, econômico, social e político, pela migração legal e ilegal de indivíduos cronicamente infectados por *Trypanosoma cruzi* dos países endêmicos para os não endêmicos, principalmente Estados Unidos, Canadá, Espanha, França, Suíça, Itália, Japão, países emergentes da Ásia e Austrália, contribuindo para

aumentar em muito a visibilidade da DC. Nos EUA, estima-se que 300.000 indivíduos têm infecção pelo *Trypanossoma cruzi*, tendo 30.000 a 45.000 deles manifestações clínicas, e tornando-se obrigatória, a partir de 2007, a triagem nos doadores de sangue e de órgãos(41). A cardiomiopatia chagásica crônica é forma comum da cardiomiopatia dilatada e causa importante de morbimortalidade na América Latina(1). Em regiões endêmicas, a doença de Chagas é a principal etiologia da IC em 41% dos pacientes. Entretanto, houve redução da mortalidade devido à IC por doença de Chagas no Estado de São Paulo, entre 1985 e 2006(2). A expectativa de vida global para chagásicos é de 50 anos no Brasil, 30% mais baixos do que para a população em geral(5, 42).

2.1.2. Definição:

A IC é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento(1).

O mecanismo responsável pelos sintomas e sinais clínicos pode ser decorrente da disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos. Nos adultos, em aproximadamente 60% dos casos está associada à disfunção ventricular esquerda sistólica e nos restantes 40% à disfunção diastólica, devendo ser realçado que esta última vem sendo mais observada com o aumento da expectativa de vida da população(1).

Nesse horizonte adverso, tanto a comunidade científica como as agências de vigilância sanitária de todo o mundo, têm enviado esforços em múltiplas campanhas de conscientização sobre os fatores de risco para doença cardiovascular e a disseminação das medidas para seu controle. Assim, a recente proposição da classificação da doença em estágios evolutivos traduz o esforço continuado em inculir na mentalidade da comunidade médica que manuseia os pacientes com IC os conceitos de prevenção, ressaltando que os indivíduos portadores de fatores de risco já se situam no espectro da doença (figuras 1 e 2) (43, 44).

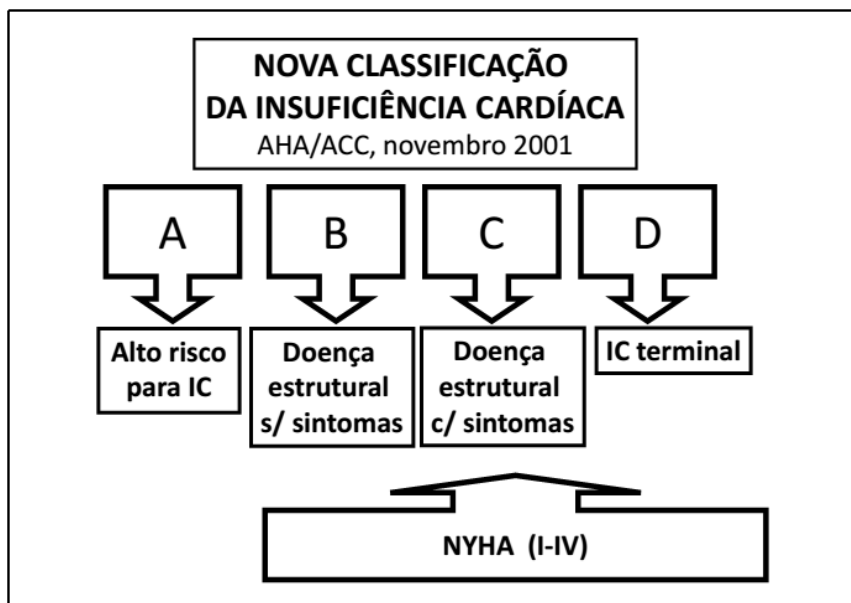


Figura 1: Classificação da IC em diferentes estágios evolutivos(45).

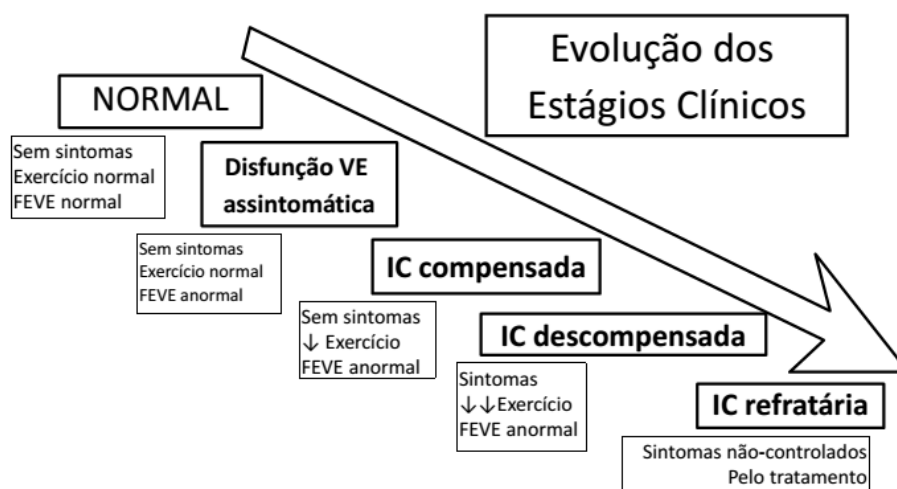


Figura 2: Evolução da IC em estágios clínicos(43, 45).

2.1.3. Fisiopatologia

Mais recentemente, a IC tem sido descrita como uma enfermidade progressiva desencadeada a partir de um insulto inicial que acomete o músculo cardíaco, com resultante perda de massa muscular ou, alternativamente, prejudica a habilidade desse miocárdio gerar força e manter sua função contrátil adequada (39, 45).

A síndrome clínica da IC representa um somatório de múltiplas alterações anatômicas, funcionais e biológicas que interagem entre si. Inicialmente a IC era vista como um problema de excesso de sal e água que provocava anormalidades no fluxo sanguíneo renal, a chamada “síndrome cardiorenal” (figura 3). Em um segundo momento, detectou-se que a IC estava associada com a redução do débito cardíaco e excessiva vasoconstrição periférica, o que originou o “modelo cardiocirculatório ou hemodinâmico” da IC (figura 4). Entretanto, ambos os modelos não explicam a lenta progressão da doença (8, 39, 45).

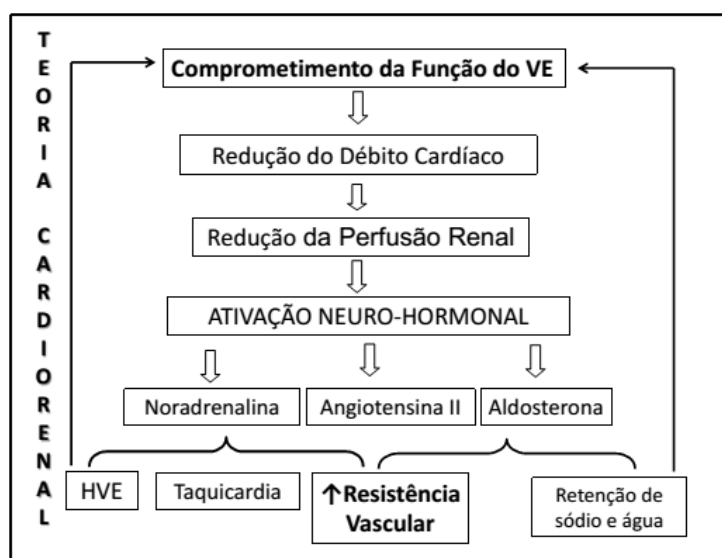


Figura 3: Teoria da Síndrome Cardiorenal da IC(39, 45).

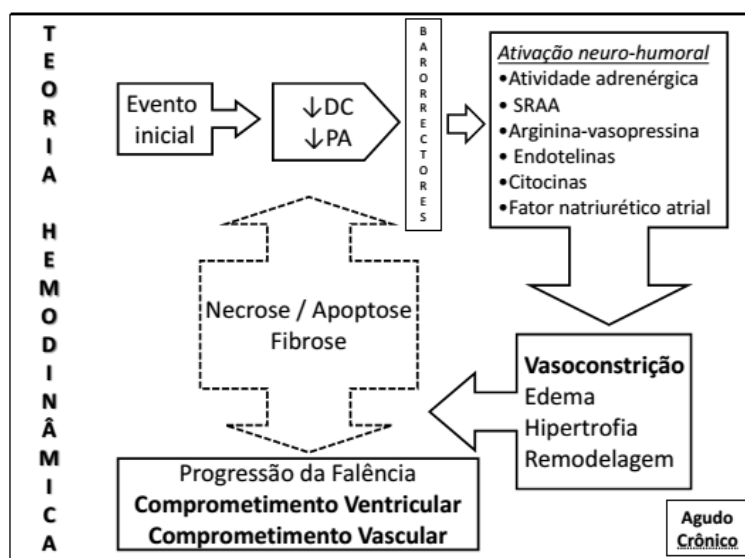


Figura 4: Teoria Hemodinâmica da IC(39, 45).

Mesmo após a instalação de disfunção cardíaca, a maioria dos pacientes pode permanecer assintomática por períodos de tempo variáveis em decorrência da ativação de mecanismos adaptativos, dentre os quais se destacam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema nervoso simpático (SNS). Essas adaptações iniciam-se rapidamente, questão de minutos a horas, e são capazes de sustentar ou modular a função ventricular em níveis próximos do normal. Em longo prazo, outro mecanismo adaptativo é o remodelamento ventricular, em que fatores neuro-hormonais, mecânicos e, possivelmente, genéticos, alteram o tamanho, a forma e a função ventricular. Esse remodelamento ventricular, que em princípio é consequência da IC, passa, em segundo momento, a contribuir para a deteriorização da disfunção miocárdica. Quando ocorre a falência dos mecanismos adaptativos, principalmente do remodelamento ventricular, a IC torna-se francamente sintomática (figuras 2 e 5) (39, 45).

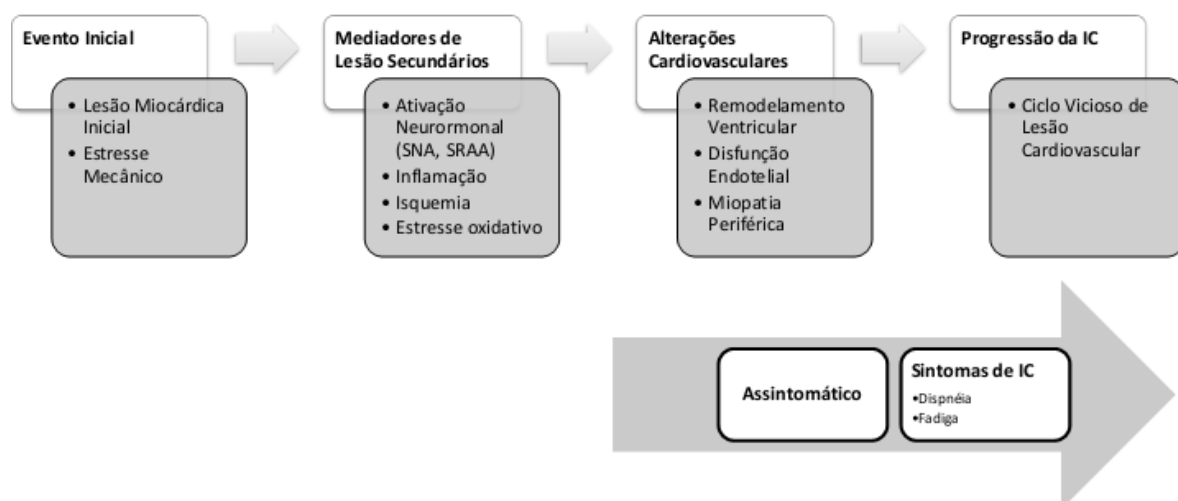


Figura 5: Mecanismo Fisiopatológico da Insuficiência Cardíaca. (Adaptado de Bochi E.A.)(45)

A cardiopatia isquêmica, descrita primeiramente por Burch et al, caracteriza a condição em que a doença aterosclerótica coronariana (DAC) resulta em grave disfunção ventricular(46). Os mecanismos fisiopatológicos da disfunção ventricular são multifatoriais, e os mais relevantes incluem: miocárdio hibernante, fibrose miocárdica e/ou disfunção secundária ao IAM(29).

A doença aterosclerótica coronária é o substrato anatômico mais importante na fisiopatogenia da cardiopatia isquêmica. A partir de estudos importantes da

literatura, sabemos hoje da importância do processo aterotrombótico não só no desencadeamento da isquemia aguda como também na progressão da doença aterosclerótica com relação à gravidade da obstrução da luz vascular(10, 11, 14). A aterosclerose é claramente uma doença inflamatória e não resulta simplesmente do acúmulo de lipídios. As lesões de aterosclerose ocorrem principalmente nas grandes e médias artérias elásticas e musculares e pode conduzir a isquemia do coração, cérebro ou extremidades (10, 14), e estão relacionadas com a disfunção endotelial como processo inicial (13). Possíveis causas de disfunção endotelial levando à aterosclerose incluem: elevação e modificação da molécula de colesterol de baixa densidade (LDL colesterol); radicais livres causados pelo tabagismo, HAS e DM; alterações genéticas; elevadas concentrações de homocisteína no plasma; microrganismos infecciosos tais como vírus de herpes ou *Chlamydia pneumoniae*, e combinações destes ou de outros fatores. Independentemente da causa da disfunção endotelial, a aterosclerose é uma resposta característica das artérias (Figura 6)(10, 13).

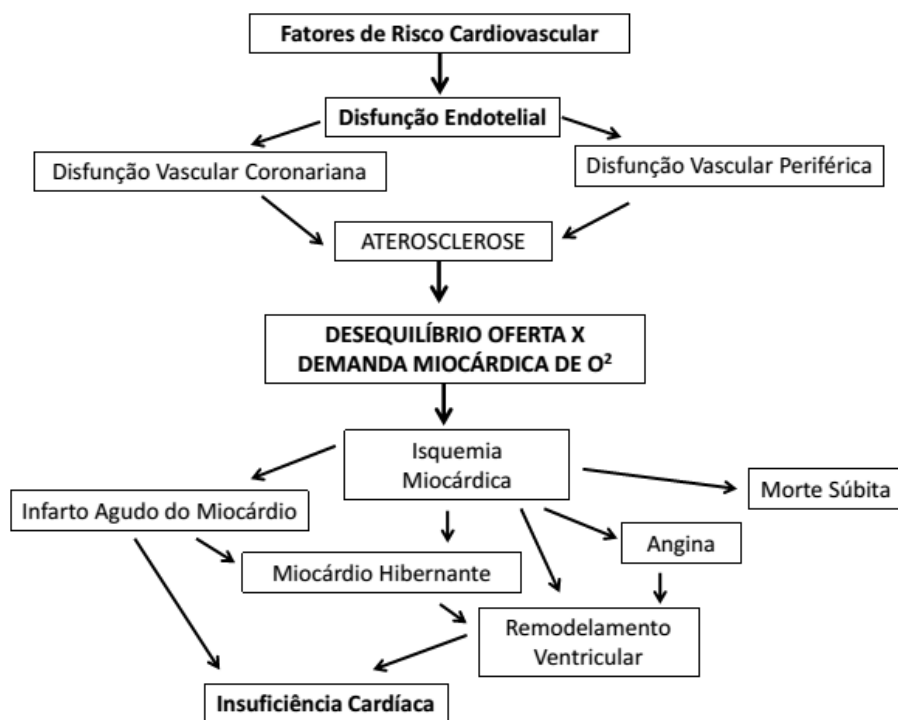


Figura 6: Mecanismo Fisiopatológico da Cardiopatia Isquêmica.(10, 13, 39, 45)

Já na cardiomiopatia chagásica, Marin-Neto em revisão recente da literatura descreve os principais mecanismos envolvidos na sua fisiopatogênese – disautonomia cardíaca, distúrbios microvasculares, dano miocárdio dependente do parasita e lesão miocárdica imuno-mediada(16, 36). A degeneração neuronal ganglionar, principalmente parassimpática, está associada à miocardiopatia secundária a hiperativação adrenérgica e vasoespasmos microvasculares. Os distúrbios microvasculares secundários a inflamação perivascular com formação de microtrombos produzem isquemia miocárdica, e cronicamente disfunção miocárdica focal. O acometimento cardíaco na forma crônica produz arritmias ventriculares, bloqueios intracardíacos, anormalidades contráteis regionais tanto de ventrículo esquerdo quanto de ventrículo direito com IC sistólica, fenômenos tromboembólicos pulmonares e ou sistêmicos, e morte súbita (Figura 7) (16, 36, 47).

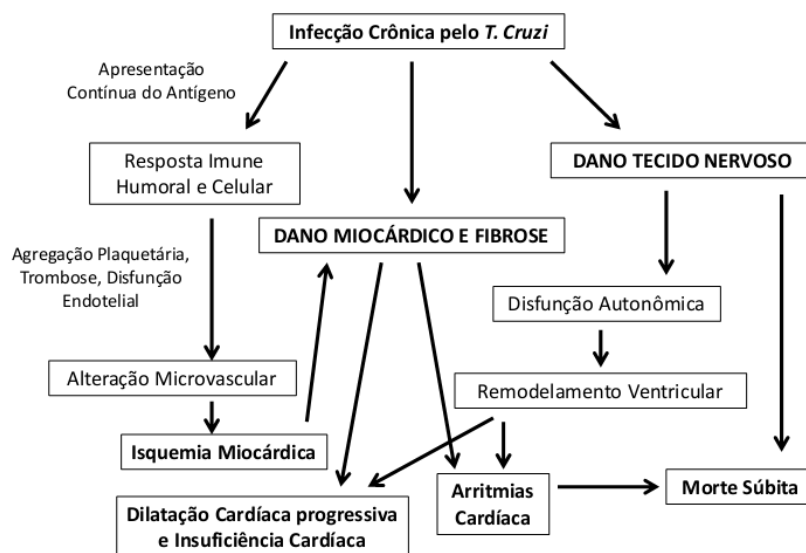


Figura 7: Esquema dos Principais Mecanismos envolvidos na Cardiomiopatia Chagásica Crônica (Adaptado de Marin-Neto)(16).

Por sua fisiopatologia, a cardiomiopatia chagásica pode ser considerada distinta das demais. Diversos fatores são característicos desta cardiopatia, entre eles predomínio no sexo masculino, idade entre 30 e 60 anos, bloqueio de ramo direito usualmente associado com hemibloqueio anterior esquerdo, excesso de prevalência de arritmias (atriais ou ventriculares), graus variados de bloqueios atrioventriculares, ocorrência tanto de taquiarritmias quanto bradiarritmias, disfunção

biventricular, presença usual de aneurisma apical de VE que geralmente contém trombos, fenômenos tromboembólicos frequentes e alta incidência de morte súbita. A própria evolução da doença da Chagas pode ter um papel importante na pior evolução que seus portadores apresentam. O tempo de evolução da doença é maior que em todas as outras etiologias, com duração muitas vezes superior a vinte anos, de forma que o coração pode otimizar todos os mecanismos compensatórios, mantendo os pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos por anos e mesmo décadas. Quando o paciente descompensa, é porque o dano miocárdico suplantou todos os mecanismos compensatórios, tornando a doença mais grave. Esse fato provavelmente não ocorre na maioria das IC de outras etiologias, com evolução mais curta, nas quais o tratamento prolongando a vida permite que os mecanismos compensatórios sejam otimizados e melhorem a sua evolução. Os prováveis motivos que justificam uma pior evolução em pacientes chagásicos são: mais extensa destruição miocárdica, quando comparada com outras etiologias, como isquêmica, hipertensiva ou idiopática; privação social; distúrbios de perfusão tecidual, associados com disfunções autonômicas; severidade de arritmias ventriculares; e maior incidência de disfunção ventricular direita (figura 8).

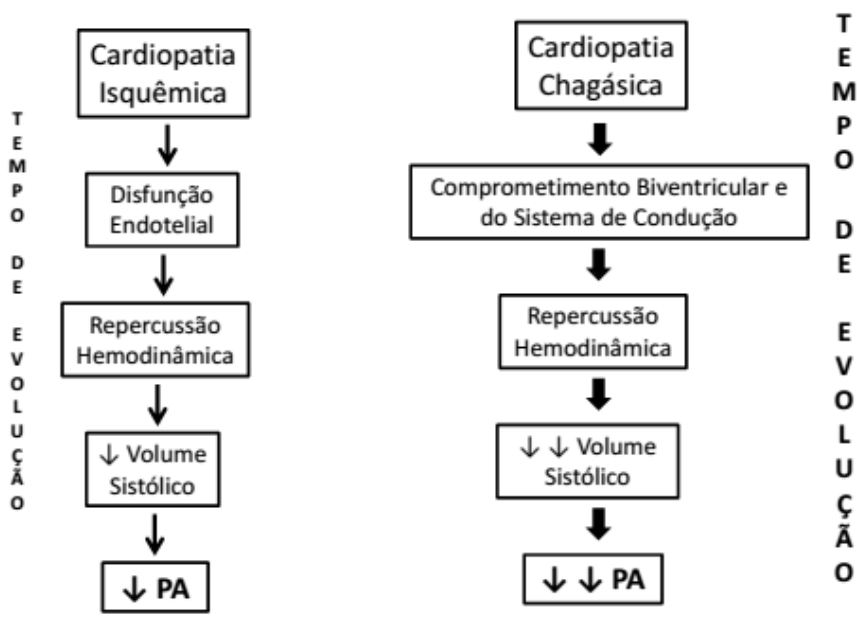


Figura 8: Esquema comparando os mecanismos fisiopatológicos principais das cardiopatias isquêmica e chagásica(18, 39).

2.2. Avaliação morfológica e funcional ventricular na Insuficiência Cardíaca pelo Ecocardiograma com Doppler

O prognóstico da IC é uniformemente pobre em pacientes que exibem disfunção miocárdica grave, refletindo o grau de remodelamento ventricular(48). O avanço das técnicas não invasivas de imageamento cardiovascular, principalmente do ecocardiograma com doppler, tem permitido melhor e mais abrangente caracterização morfológica e funcional cardíaca(49). Esse aspecto repercute não apenas no campo do diagnóstico permitindo a caracterização mais precisa de pacientes com IC, mas também tem propiciando o surgimento de terapias alternativas promissoras, como a ressincronização cardíaca(1, 50-52).

A avaliação da função ventricular representa um importante preditor de morbimortalidade na cardiopatia isquêmica(53) e na chagásica crônica(49) e a identificação precoce de dano miocárdico é importante na abordagem individualizada do paciente.

A indicação do estudo ecocardiográfico com o objetivo de avaliar a função sistólica do VE corresponde a uma das principais aplicações clínicas deste método diagnóstico(53, 54). A presença de dilatação do VE associada à disfunção sistólica global, podendo haver anormalidades segmentares associadas, caracteriza a cardiomiopatia dilatada (CMD) (54-56). Devido à alta prevalência de insuficiência cardíaca diastólica, a avaliação da função diastólica do VE deve fazer parte da rotina ecocardiográfica, especialmente em pacientes que apresentam sintomas de insuficiência cardíaca(52, 57, 58). Além disso, em várias condições clínicas, a disfunção diastólica precede à sistólica. Em pacientes com miocardiopatia dilatada e infarto, o Doppler pulsátil do fluxo mitral (ondas E, A, tempo de desaceleração) se correlaciona melhor com as pressões de enchimento do VE, classe funcional e prognóstico do que a FE(53, 55, 59).

A CMD caracteriza-se pela dilatação do VE associada à disfunção sistólica global, podendo haver anormalidades segmentares superimpostas. A espessura parietal está normal, porém a massa miocárdica está aumentada. Características secundárias da CMD incluem dilatação do VD, regurgitação mitral funcional,

aumento dos átrios, trombos intracavitários, graus variáveis de disfunção diastólica e evidências de baixo débito cardíaco. Portadores de CMD apresentam ampla variação na apresentação clínica e hemodinâmica, dependendo do padrão de função diastólica. Algumas variáveis de função diastólica, como o tempo de desaceleração da onda E a relação E/e', apresentam boa correlação com a pressão capilar pulmonar e têm valor prognóstico adicional à FE do VE(57, 60, 61).

A DAC é a primeira causa de óbito nas sociedades modernas(3) e a ecocardiografia tem importante papel na avaliação de pacientes com suspeita clínica ou comprovada desta doença(53, 54, 56). Quando o miocárdio torna-se isquêmico, rapidamente ocorre alteração na função regional, caracterizada por mudanças no movimento e espessamento da parede ventricular, podendo se tornar hipocinética, acinética ou discinética. Estas alterações são proporcionais à gravidade da doença e da duração da isquemia (1, 2, 54, 56). A ecocardiografia constitui importante subsídio em pacientes com DAC crônica, fornecendo informações sobre função ventricular sistólica e diastólica, isquemia e viabilidade miocárdica, além de diagnosticar alterações associadas aos fluxos intracardíacos, vasos da base e do VD, que são de grande valor na estratificação de pacientes e no diagnóstico diferencial de outras afecções comumente confundidas ou que podem coexistir na presença de DAC(61).

Na cardiopatia chagásica crônica, o exame ecocardiográfico permite avaliar o desempenho contrátil regional e global do VE, o comprometimento do VD, a presença de aneurismas e trombos cavitários e alterações da função diastólica.(61) Na fase avançada da cardiopatia chagásica, observa-se grande dilatação das cavidades cardíacas com hipocinesia difusa e insuficiência mitral e tricúspide, secundária à dilatação do anel valvar, além de aneurismas ventriculares, associados com maior risco tromboembólico (em posição apical) e arritmias ventriculares malignas (ínfero-basal ou póstero-lateral)(41). A análise da mobilidade segmentar das paredes do VE evidencia um conjunto de alterações bastante variável. A discinesia apical (aneurisma apical) pode ocorrer em 50%-65% dos cardiopatas com IC e hipo ou acinesia da parede póstero-inferior em 15%-20% dos pacientes(1, 59, 62). A disfunção do VD associada apresenta valor prognóstico(63). Recentemente,

demonstrou-se que o volume do AE e a relação E/e' foram preditores de mortalidade em paciente chagásicos, independente da classe funcional, FE do VE e da função ventricular direita (59, 64-66).

2.3. A Função Vascular Endotelial na Insuficiência Cardíaca

O endotélio recobre todos os vasos do organismo, desde o coração, grandes, médias e pequenas artérias, microartérias e capilares, bem como toda árvore venosa, veias pós-capilares, pequenas, médias e grandes veias que conduzem o sangue de volta para o coração e os vasos linfáticos. A célula endotelial controla ativamente o tônus vascular, a coagulação, trombólise, remodelação vascular e resposta inflamatória e imune. A célula endotelial é capaz de detectar variações de pressão, fluxo, mediadores químicos e alterações metabólicas que possam ocorrer em qualquer local do organismo (figura 9) (31, 67).

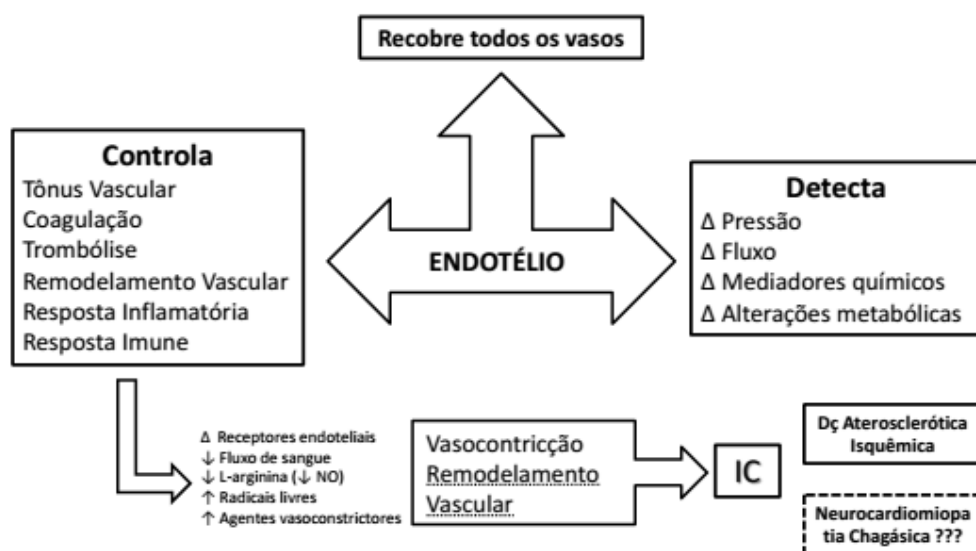


Figura 9: O papel do endotélio vascular na IC(68, 69).

Em doenças como HAS, DM, tabagismo e DLP, a repercussão vascular pode ser observada em toda a microcirculação. Estudos mostram que a disfunção endotelial precede as manifestações clínicas de lesão aterosclerótica ou doença cardiovascular(26, 70). A disfunção endotelial está inquestionavelmente demonstrada na presença da doença cardiovascular aterosclerótica; é um evento precoce, mas também acompanha toda a evolução do processo aterosclerótico. Tal

disfunção é parte fundamental na formação e evolução da placa, bem como em manifestações funcionais dos vasos(10, 68, 71).

Alterações na função endotelial podem contribuir para o aumento do tônus vasomotor e do processo de remodelamento vascular observado em pacientes com IC(31, 68). O mecanismo responsável pela disfunção endotelial na IC não está completamente definido e diferentes fatores devem ter participação: 1) alteração de receptores endoteliais, 2) menor disponibilidade intracelular de L-arginina (substrato para a síntese de óxido nítrico), 3) redução crônica do fluxo de sangue (diminui a expressão da óxido nítrico sintase endotelial), 4) aumento de radicais livres (maior inativação do óxido nítrico), 5) aumento da atividade da enzima conversora da angiotensina, levando ao aumento da bradicinina e diminuição da liberação de fatores endoteliais relaxantes, e 6) aumento de agentes vasoconstrictores derivados do endotélio(26, 72).

Quaisquer alterações no equilíbrio entre dois sistemas, função endotelial e SNA, pode levar a efeitos deletérios também sobre o sistema cardiovascular (73). Foi observada uma relação inversa entre a função endotelial e o balanço simpátovagal, evidenciando que o aumento da predominância simpática diminui a resposta de vasodilatação mediada pelo fluxo. A literatura demonstra que o aumento da atividade simpática em relação à parassimpática reduz a vasodilatação em repouso e ante estímulos de vasodilatação(74).

A partir de estudos importantes da literatura, sabemos hoje da importância da disfunção endotelial na progressão e na gravidade da cardiopatia isquêmica(10, 31, 75). Na Doença de Chagas percebem-se, até o momento atual, resultados contraditórios nos poucos estudos que investigaram a função endotelial (74, 76, 77). Os estudos que avaliaram a função endotelial foram realizados em pacientes com cardiopatia chagásica sem evidência de IC, impondo, dessa forma, a necessidade de novas investigações.

2.4. A relação entre a Circulação Sistêmica e a Insuficiência Cardíaca – O Acoplamento Vascular-Ventricular

O sistema arterial pode ser dividido funcionalmente (assim como estruturalmente) em dois sub-sistemas: (a) as grandes artérias elásticas (por exemplo, a aorta, as artérias carótidas, as artérias ilíacas), que armazenam o sangue ejetado pelo coração durante a sístole e o conduzem para a periferia durante a diástole, assegurando assim que a circulação periférica receba um fluxo constante de sangue durante os ciclos cardíacos que são significativamente diferentes em termos de pressão; (b) artérias musculares, especialmente aquelas do membro inferior (por exemplo, femoral, poplítea tibiais posteriores), que são capazes de alterar o tônus (ligeiramente contraída, estado basal do músculo liso vascular), o que lhes permite modular a velocidade da onda de pressão, que é conduzida a eles a partir de artérias maiores a montante (28).

Na presença de propriedades arteriais elásticas normais, o acoplamento vascular-ventricular (AVV) sistólico e diastólico (a Função de Windkessel) tem um papel importante na redução da pós-carga do VE e melhora do fluxo sanguíneo coronário. O envelhecimento e a presença de fatores de risco cardiovascular, tais como a HAS, o DM, a dyslipidemia, o tabagismo, têm como consequência do endurecimento progressivo das artérias, a pós-carga aumenta tanto diretamente (por causa de uma redução da Função Windkessel) quanto indiretamente (por causa do retorno acelerado da onda reflexão arterial periférica, que contribui para a resistência ao esforço de ejeção do VE) (figura 10) (28, 78).

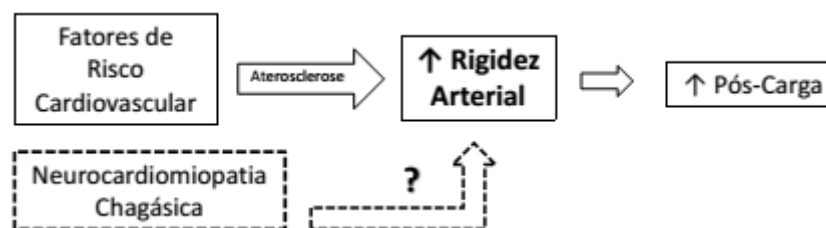


Figura 10: O papel dos fatores de risco cardiovascular no aumento da pós-carga, alterando o acoplamento vascular-ventricular (redução da Função de Windkessel)(27, 28)

A pressão de pulso aórtica é uma onda composta que representa a variação de pressão durante um ciclo cardíaco completo (começando a partir da diástole, indo através de sístole e volta para a diástole)(79). O aumento da pressão é um elemento extremamente importante na fisiologia da aorta e está intimamente atrelado ao estado físico do sistema arterial, uma derivação matemática desse parâmetro é amplamente utilizada na análise da onda de pulso. Este parâmetro é chamado índice de incremento (IAx) e serve como um marcador eficaz de rigidez da aorta (figura 11)(21, 79, 80). O IAx depende diretamente de três fatores: 1) ciclo cardíaco (ou mais especificamente, a frequência cardíaca); 2) velocidade da onda de pulso (VOP); e 3) amplitude da onda refletida(80, 81).

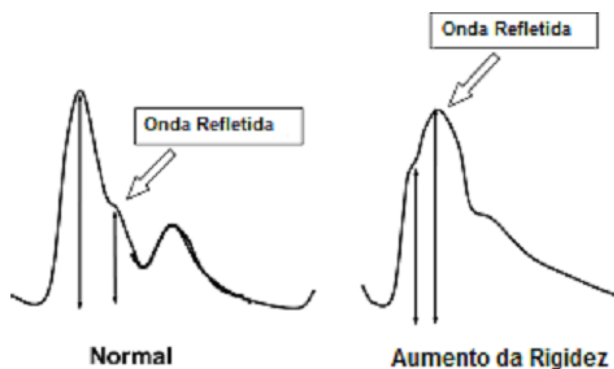


Figura 11: Onda refletida normal e com aumento da rigidez arterial(80).

Estudos confirmam que um dos fatores ligando rigidez arterial com alterações da função ventricular é a doença vascular aterosclerótica. A rigidez arterial é fortemente associada à DAC (24, 82). Além disso, a pressão diastólica é reduzida nas artérias endurecidas, afetando assim a perfusão coronária e predispondo à isquemia (3, 70, 83). Os dados do Estudo Multi-Étnico de Aterosclerose (MESA) mostraram que a aterosclerose subclínica é associada com aumento da rigidez arterial, mesmo em indivíduos isentos de doença cardíaca(84).

O AVV é uma propriedade complexa do sistema vascular que permite que a carga do sistema vascular sistêmico e pulmonar, através das saídas dos ventrículos direito e esquerdo para o sistema arterial sistêmico, redistribua o carácter acentuado de fluxo pulsátil a um padrão suave que coloca cargas dinâmicas mínimas

progressivamente nos leitos arteriais menores a medida que o sangue se propagada através do sistema vascular(80). Assim, o AVV alterado é também uma manifestação crítica do endurecimento vascular e é outro elemento que contribui para a disregulação do fluxo que se observa em indivíduos idosos(27).

A diminuição da complacência vascular geralmente se manifesta em uma clínica definida como a hipertensão sistólica isolada (pressão arterial sistólica > 140 mmHg e pressão arterial diastólica <90 mmHg). Esta é a base matemática para um aumento da pressão de pulso (PP), definida como a diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica(26, 31). O risco cardiovascular, cerebrovascular e a IC estão correlacionados com uma PP elevada e aumento da velocidade da onda de pulso (portanto, o aumento da rigidez, especialmente na aorta) (Figura 12) (26, 28, 85).

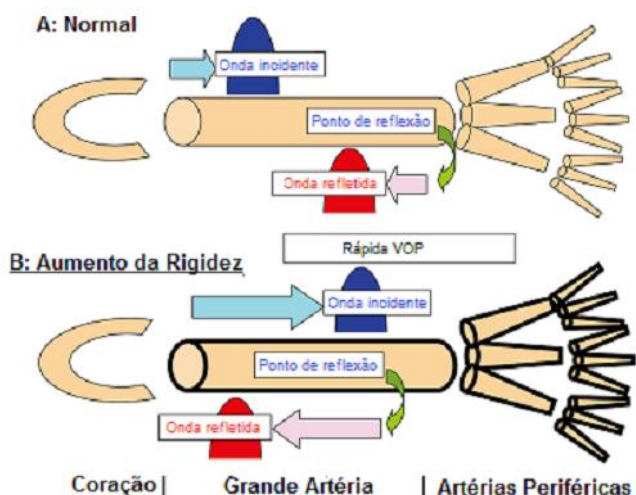


Figura 12 – Propagação da onda de pulso e reflexão do sangue na artéria(80). A: Comportamento normal da onda de pulso em indivíduos com complacência arterial preserva. B: Aumento da VOP, devido a aumento da rigidez arterial(80).

Pacientes com desacoplamento vascular-ventricular, resultante da redução da complacência arterial efetiva ou da complacência ventricular, têm significativamente maior IAx comparados aos pacientes com AVV ótimo. Assim, o IAx pode oferecer visão clínica do desacoplamento-vascular ventricular e de risco cardiovascular. Isto apoia descobertas anteriores que sugerem que IAx não é simplesmente uma medida de rigidez arterial ou de reflexão de ondas em si, mas também pode refletir as propriedades de desempenho cardíaco e do AVV(27, 86).

A complacência arterial sistêmica diminui com a idade, e em algumas alterações cardiovasculares, tais como a HAS e a DAC(82). Em vez de uma relação de causa e efeito entre a disfunção endotelial vascular e o enrijecimento vascular, a relação oposta também é verdadeira, ou seja, a redução da complacência vascular contribuindo para disfunção endotelial(26). A este respeito, um ciclo vicioso passa a existir, o enrijecimento leva a distúrbios endoteliais e estes, por sua vez, agravam enrijecimento(83). Admite-se que a complacência arterial é reduzida em pacientes com ICC (31), embora as implicações dessa observação permaneçam incertas. Na literatura, até o momento, não encontramos estudos que avaliaram a complacência arterial na cardiopatia chagásica. Mas, com o predomínio do SNS nessa cardiopatia seria esperado que os pacientes chagásicos também apresentassem aumento rigidez arterial associado ou não a disfunção endotelial, em consequência da elevação crônica da resistência vascular periférica (figura 13).

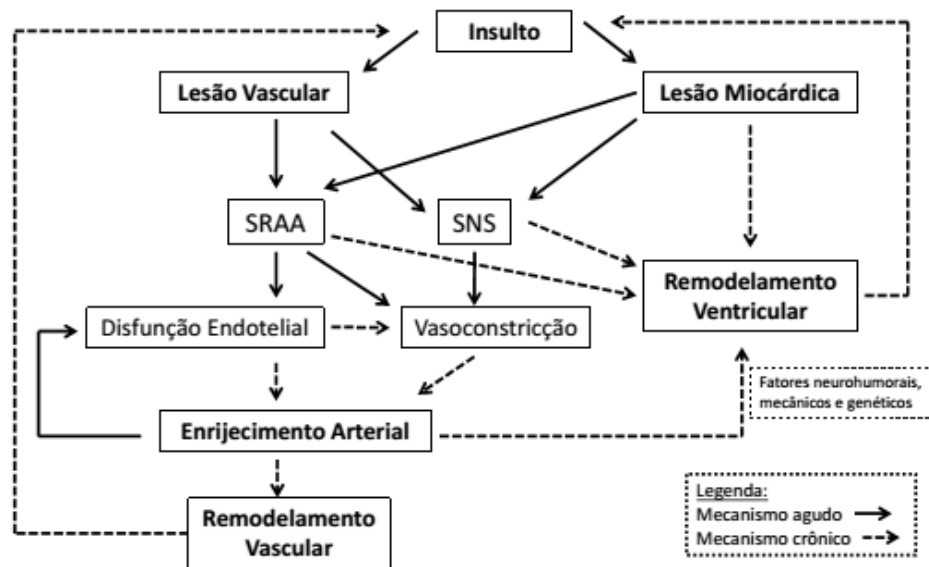


Figura 13: O enrijecimento arterial como consequência e mecanismo para lesão vascular e miocárdica(70, 72, 87).

2.5. Avaliação da Pressão Central e a Tonometria por Aplanção na Insuficiência Cardíaca

A pressão arterial está normalmente reduzida em pacientes portadores de IC. A redução da pressão arterial sistólica (PAS) está relacionada com a queda do volume sistólico, devido ao comprometimento da função ventricular esquerda. Pacientes em estágios mais avançados da doença possuem menor pressão arterial e evoluem com pior prognóstico(58, 88).

Nos pacientes portadores de cardiopatia isquêmica os fatores de risco – HAS, DM, DLP, tabagismo – estão associados com disfunção endotelial, maior resistência vascular periférica, o que gera importante repercussão hemodinâmica(24, 82). Nos pacientes portadores de miocardiopatia chagásica, o comprometimento biventricular e do sistema de condução também gera repercussão hemodinâmica, com impacto prognóstico mais importante que na miocardiopatia isquêmica (vide figura 8) (19, 89).

A medida da pressão arterial periférica pela esfigmomanometria convencional está prejudicada em pacientes em graus avançados de IC, devido à redução importante da onda da pressão de pulso e o aumento da resistência vascular periférica(34). Nesse grupo de pacientes, a medida da pressão arterial central por métodos invasivos seria o método mais adequado para monitorização hemodinâmica. Primeiramente, as pressões centrais parecem ser um preditor mais preciso de eventos cardiovasculares do que a pressão periférica(24, 25, 90). Em segundo lugar, apesar de semelhantes reduções na pressão sanguínea periférica, desfechos cardiovasculares podem variar entre diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos, e esta diferença pode ser devido a diferentes efeitos sobre a pressão central(33, 87, 91). Finalmente, a pressão sistólica periférica, medida principalmente a partir da artéria braquial, não representa a pressão na aorta e artérias centrais por causa da amplificação periférica(25, 79).

O contorno da onda de pressão em qualquer artéria é o resultado do somatória da transmissão anterior do impulso da pressão cardíaca e uma reflexão para trás gerada pelo sistema vascular periférico na zona de interface entre as

grandes artérias e da resistência das pequenas artérias. A pressão medida em qualquer lugar no sistema arterial é a soma da onda anterior (onda incidente) e da onda refletida, e é dependente de 3 fatores: a amplitude e duração da ejeção ventricular, a amplitude da onda refletida, e a velocidade da onda refletida pela periferia (figura 14) (21, 25, 79).

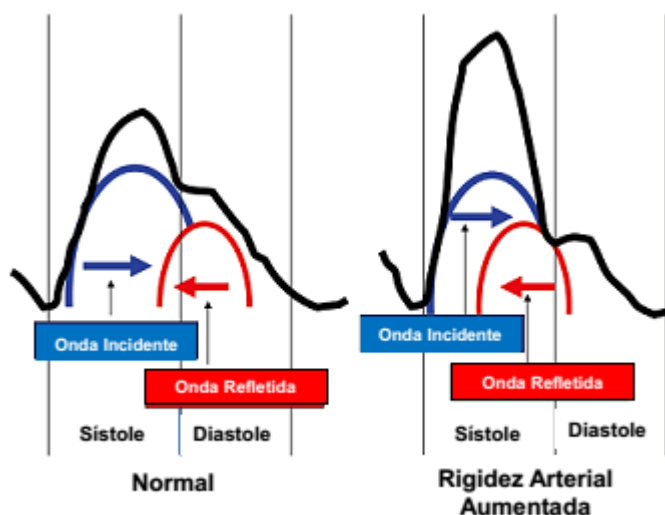


Figura 14: Comportamento da onda refletida na aorta em indivíduos normais e com aumento da rigidez arterial(80).

A determinação da onda de pressão central pela TA permite a estimativa de pressões centrais. A TA da artéria radial, medida não invasiva, validada para determinação da complacência arterial, é capaz de fornecer informações sobre a condição funcional do vaso arterial por meio da análise do IAx, calculado a partir da VOP, utilizando o cálculo da razão entre a onda refletida e a onda ejetada, estimando assim a PAS central (PASc)(21, 22). A PASc, a pressão arterial diastólica central (PADc), e a pressão de pulso central (PPc) podem ser facilmente determinadas através da onda de pressão central. O aumento da pressão central pode ser quantificado como a quantidade de pressão adicional ao pico de pressão sistólica com base na onda refletida. Esta pressão é referida como pressão de aumento. A razão entre a pressão de aumento e a PPc ($PASc - PADc$) determina o IAx, e é expresso como uma porcentagem. Esta medida representa a porcentagem da PP que é constituída pela pressão de aumento. Para facilidade de comparação, para as diferentes frequências cardíacas, o IAx é frequentemente relatado

normalizado para uma frequência cardíaca de 75 batimentos/min (IAx75) (figura 15) (25, 79, 92, 93).

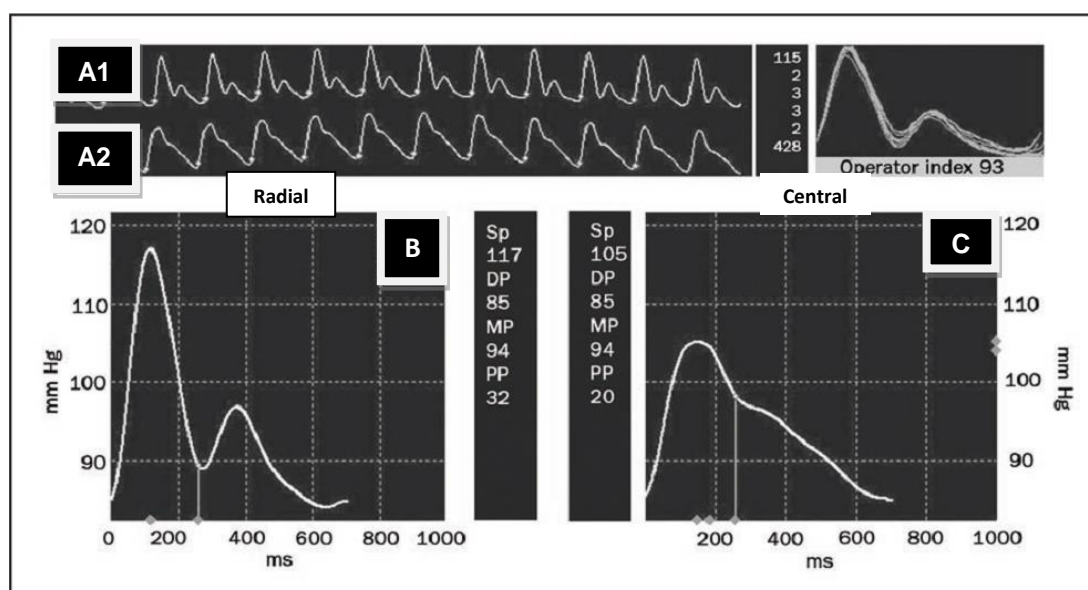


Figura 15: Tonometria por aplanção da artéria radial de um homem de 41 anos de idade. O painel A (mais superior) mostra no traçado superior (A1) a forma de onda da pressão radial e no inferior (A2) da forma de onda de pressão central derivada. O painel B (inferior esquerdo) demonstra a forma de onda arterial radial ampliada, com medidas de pressões sistólica e diastólica de 117/85 mmHg. O painel C (direito inferior) fornece a onda da pressão central derivada ampliada, com medidas de pressão central sistólica e diastólica estimada em 105/85 mmHg(25).

A PAsC e a PPc podem diferir significativamente entre os grupos com e sem eventos cardiovasculares(33, 90). Além disso, a PPc foi fortemente associada com a espessura médio-intimal carotídea (EMIC), o índice de placa e a massa vascular, e foi mais forte preditor de eventos cardiovasculares do que a PP braquial(25, 33). As medidas de IAx, pressão de aumento e PP podem identificar os pacientes que estão em maior risco de DAC e doença vascular periférica. Além disso, a avaliação da pressão central demonstra os efeitos dos fatores de risco cardiovascular (por exemplo: diabetes, apneia obstrutiva do sono, tabagismo) antes de alterações na pressão arterial periférica(82, 90, 94). Na cardiopatia isquêmica, os fatores de risco aterosclerótico levam a um remodelamento vascular, aumentando a rigidez arterial dentro da aorta e outras grandes artérias(87). A velocidade da onda de pulso aumenta proporcionalmente ao número de fatores de risco presentes(82, 90). Já na cardiopatia chagásica não temos dados de literatura avaliando as alterações da complacência vascular como um mecanismo fisiopatológico.

3. OBJETIVOS:

3.1. *Objetivo Geral:*

- Avaliar a função vascular pela tonometria por aplanção de pacientes com IC chagásica em comparação com pacientes com IC isquêmica e indivíduos saudáveis.

3.2. *Objetivos Específicos:*

- Comparar a parâmetros clínicos e epidemiológicos em pacientes com IC chagásica e isquêmica e indivíduos saudáveis;
- Comparar as principais características morfológicas e funcionais ventriculares (FE do VE (%), VAE (mm/m²), DDVE (mm), DSVE (mm), função diastólica do VE e função sistólica do VD) utilizando o ecocardiograma colorido com doppler transtorácico, em pacientes portadores de IC chagásica e isquêmica e indivíduos saudáveis;
- Comparar a função vascular, a partir da pressão arterial sistólica central (PASC, mmHg), pressão de pulso (PPc, mmHg) e Índice de Incremento (IAx) pela Tonometria por Aplanção (TA), em pacientes com IC chagásica e isquêmica e indivíduos saudáveis;
- Comparar a forma da onda de pulso pela tonometria por aplanção, em pacientes com IC chagásica e isquêmica e indivíduos saudáveis;

4. METODOLOGIA:

4.1. *Tipo de Estudo:*

O presente estudo se caracteriza como um Estudo Observacional Transversal Controlado.

4.2. *Visão Geral do Protocolo:*

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Brasília (UnB) e do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento antes da realização do estudo.

Pacientes acompanhados no ambulatório de IC do ICDF, portadores de cardiopatia dilatada de etiologia isquêmica e chagásica, com disfunção sistólica do VE pelo ecocardiograma, foram convidados a participar da pesquisa. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação médica com história clínica, exame físico, avaliação da classificação funcional (NYHA), eletrocardiograma (ECG) de repouso, ecocardiograma transtorácico e tonometria por aplanção, para estabelecer a presença de critérios de exclusão. Os pacientes que apresentaram algum desses critérios foram excluídos do estudo: 1) etiologia que não chagásica ou isquêmica para a cardiopatia dilatada, 2) pacientes com IC CF IV NYHA, 3) evidência clínica de isquemia miocárdica (angina, teste não invasivo sugestivo de isquemia miocárdica, 4) procedimento de revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) ou implante de dispositivo (marcapasso ou cardiodesfibrilador implantável) há menos de 6 meses, 5) internação por descompensação da IC há menos de 3 meses, 6) ritmo cardíaco irregular no ECG de repouso (os pacientes poderiam estar em ritmo sinusal ou ritmo de marcapasso), 7) FE acima de 40% no ecocardiograma.

O grupo de indivíduos saudáveis foi pareado por idade e índice de massa corporal e não possuía histórico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo ou uso atual de medicamentos. Os indivíduos também foram submetidos à avaliação médica com história clínica, exame físico, avaliação da

classificação funcional (NYHA), eletrocardiograma (ECG) de repouso, teste ergométrico computadorizado, ecocardiograma transtorácico e tonometria por aplanção, e os apresentaram qualquer um desses critérios foram excluídos do estudo: 1) relato de dispneia, angina, palpitações ou síncope na avaliação clínica 2) uso de medicamentos (anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, hipolipemiantes), 3) pressão arterial em repouso elevada na avaliação clínica, 4) ritmo não sinusal no ECG de repouso, 5) teste ergométrico sugestivo de isquemia miocárdica induzida pelo esforço, 6) alteração nos diâmetros ventriculares do VE ou do VD no ecocardiograma, 7) disfunção sistólica do VE ou do VD no ecocardiograma, 8) presença de alteração valvar no ecocardiograma, 9) presença de pressão central elevada na TA.

Uma visão geral do protocolo pode ser vista na figura abaixo (Figura16).

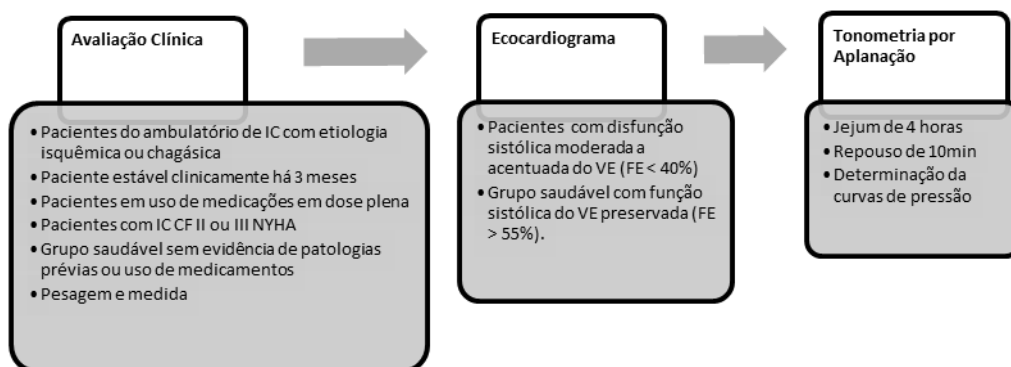


Figura 16: Visão Geral do Protocolo

4.3. Métodos:

4.3.1. Avaliação Clínica:

Os pacientes portadores de cardiopatia dilatada isquêmica e chagásica possuíam IC CF II ou III NYHA, com pelo menos 6 meses de diagnóstico e há pelo menos 3 meses estáveis clinicamente, sem evidência atual de isquemia miocárdica.

Todos os pacientes chagásicos possuíam confirmação do diagnóstico por sorologia para Chagas por método de imunofluorescência ou hemaglutinação e diagnóstico de cardiomiopatia chagásica com evidência de alteração eletrocardiográfica (bloqueio de ramo direito, hemibloqueio anterossuperior esquerdo, bloqueio de ramo esquerdo, histórico de arritmias ventriculares) e ecocardiográfica compatíveis com a doença (dilatação ventricular, disfunção sistólica do VE, aneurisma apical, disfunção do VD). Os pacientes isquêmicos tinham a confirmação do diagnóstico por história clínica compatível (antecedente de síndrome coronariana aguda - SCA) e cineangiocoronariografia esquerda com evidência DAC (obstrução de artéria coronária acima de 70%), além de alterações eletrocardiográficas (presença de área elétrica inativa, alterações de repolarização ventricular, bloqueio de ramo esquerdo) e ecocardiográficas (alteração da função sistólica global ou segmentar do VE) compatíveis com DAC crônica. O tempo de diagnóstico em anos foi determinado a partir do início dos sintomas de IC ou do episódio de síncope ou de arritmia ventricular complexa para os pacientes chagásicos, e a partir da data do evento da SCA (IAM ou angina instável) para os pacientes isquêmicos. As medicações utilizadas pelos pacientes, vasodilatadores, betabloqueadores, inibidores da aldosterona, antiarrítmicos ou drogas inotrópicas, foram mantidas durante o estudo. A dose de inibidor da enzima conversora ou de inibidor da angiotensina 1 foi homogeneizada para a dose máxima de captopril (captopril 150mg/dia = enalapril 40mg/dia = lisinopril 40mg/dia = perindopril 16mg/dia = ramipril 10mg/dia = losartana 100mg/dia = candesartana 32mg/dia = valsartana 320mg/dia) e a dose de betabloqueador foi homogeneizada para a dose máxima de carvedilol (carvedilol 50mg/dia = metoprololol 200mg/dia = bisoprolol 10mg/dia = nebivolol 10mg/dia).

4.3.2. Ecocardiograma:

As imagens foram adquiridas no mesmo dia da avaliação da tonometria por aplanção e pelo mesmo médico ecocardiografista, utilizando aparelho Sonos 5500 (Hewlett – Packard, Andover, USA) com transdutor de 2.5 – 3.5 MHz. As medidas ecocardiográficas foram realizadas de acordo com as recomendações da Sociedade

Americana de Ecocardiografia(54), utilizando o modo M, ecocardiograma bidimensional e doppler para as medições do fluxo de sangue. A espessura de parede septal e posterior esquerda do VE e foram obtidas a partir do eixo longo parasternal (mm). O volume sistólico final do VE (VSFVE, ml) foi obtido a partir do modo bidimensional em imagens apicais. A FE do VE (%) foi calculado de acordo com Método de Simpson das imagens apicais bidimensionais. A massa do VE (g/m^2) foi calculada de acordo com a equação proposta por Devereux et al(54-56).

A função sistólica do VE foi classificada em(54, 55):

- (1) normal ($FE > 55\%$),
- (2) discretamente anormal ($45 < FE < 54\%$),
- (3) moderadamente anormal ($44 < FE < 35\%$),
- (4) severamente anormal ($FE < 35\%$).

A análise da função diastólica não invasiva constitui um importante elemento da ecocardiografia e pode ser feita pela integração de várias técnicas: análise do fluxo mitral (repouso e após manobra de Valsalva), do fluxo de veias pulmonares, do Doppler tecidual, da velocidade de propagação do fluxo pelo modo-M em cores e da medida do volume do átrio esquerdo (AE). As medidas de fluxo mitral, incluindo o pico precoce (E) e o pico tardio (A) das velocidades do fluxo e da relação E/A; do doppler tecidual do anel mitral foi obtido a partir do corte de 4 câmaras apical. As medidas foram obtidas também nos anéis septal e lateral (e' septal e e' lateral) e a relação entre as velocidades do fluxo mitral anular da parede do VE (E/e') foi utilizada para estimar a pressão de enchimento do VE(54, 57). O VAE (mm/m^2) foi calculado pela método do Simpson, indexado para superfície corpórea(55). A disfunção diastólica foi classificada em(57):

- (1) normal - $E/A > 0,8$, $e' > 8 \text{ cm/s}$, volume atrial esquerdo (VAE) normal;
- (2) alteração de relaxamento - $E/A < 0,8$, $e' < 8 \text{ cm/s}$, VAE variável e razão E/e' variável;
- (3) pseudonormal - $E/A 0,8 - 1,7$, $e' < 8 \text{ cm/s}$, VAE aumentado e razão $E/e' > 13$,

(4) restritiva - $E/A > 1,8$, $e' < 8$ cm/s, VAE aumentado e razão $E/e' > 13$.

A cardiopatia dilatada foi diagnosticada pelo aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) $> 5,5$ cm e fração de ejeção $< 50\%$, pelo método de Simpson(54, 56).

A função global do ventrículo direito foi avaliada quantitativamente utilizando a área diastólica do ventrículo direito (DDVD, mm) medida no apical quatro câmaras. A função sistólica do ventrículo direito foi estimada pela velocidade no doppler sistólico (S VD, cm/s) foram adquirida na base do anel tricúspide(49, 55, 56).

4.3.3. Tonometria por aplanção da artéria radial:

Os indivíduos foram orientados a obedecer estado de jejum de ≥ 4 horas, estarem com a bexiga vazia e foram colocados em ambiente tranquilo, confortável e submetidos a repouso mínimo de 10 minutos(23). Após o repouso o especialista encontrou a artéria braquial esquerda e posicionou a interface do aparelho ao paciente, dispositivo validado (Omron HEM-9000AI, Omron, Tóquio, Japão)(92, 93), e verificou a pressão arterial braquial por duplicata, a fim de obter a estabilidade da pressão arterial, sendo que a diferença entre as duas medidas não deveria ser superior a 10mmHg para PAS e 5 mmHg para PAD(22).

Em seguida foi encontrada a artéria radial com o antebraço posicionado em posição supino, o qual dever estar relaxado e com flexão de cotovelo de 90° , o sensor foi colocado nessa região, onde foi feito o aplanamento da artéria radial para obtenção das variáveis obtidas pelo equipamento (figura 17) (21, 22).

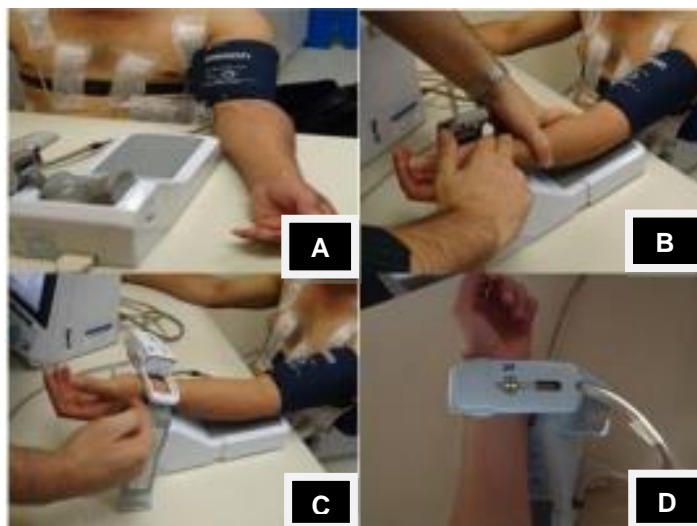


Figura 17 – Processo de avaliação pela Tonometria de Aplanção.(A) Posicionamento do Esfigmomanômetro; (B) Localização da artéria radial; (C) Posicionamento da artéria radial no transdutor; (D) Aplanamento da artéria radial.

Para avaliação da função vascular foram utilizadas as variáveis(21, 79, 92):

- IAx – índice de incremento, calculado a partir da onda de pulso (curva da pressão radial).
- PAS (mmHg), PAD (mmHg) e frequência cardíaca (FC, bpm);
- VOP, neste método é obtida a partir da segunda medida da PAS e indica a pressão central.

As formas de onda da artéria radial desse dispositivo, o primeiro pico sistólico (P1, mmHg) e o pico sistólico tardio (segundo) (P2, mmHg) foram identificados automaticamente utilizando a quarta onda de derivadas, como segundo e terceiro pontos zero cruzamento, respectivamente. O IAx foi definido como a razão entre a altura de P2 e altura de P1 (figura 18) (91). A PA sistólica tardia na artéria radial (PASr2), como um índice de PAS central, foi calculada pela seguinte equação: $PASr2 = r-IA \times (PAS-PAD) + PAD$, na qual a PAS e a PAD correspondem a PA sistólica e diastólica braquial, respectivamente (figura 19) (23, 25, 79).

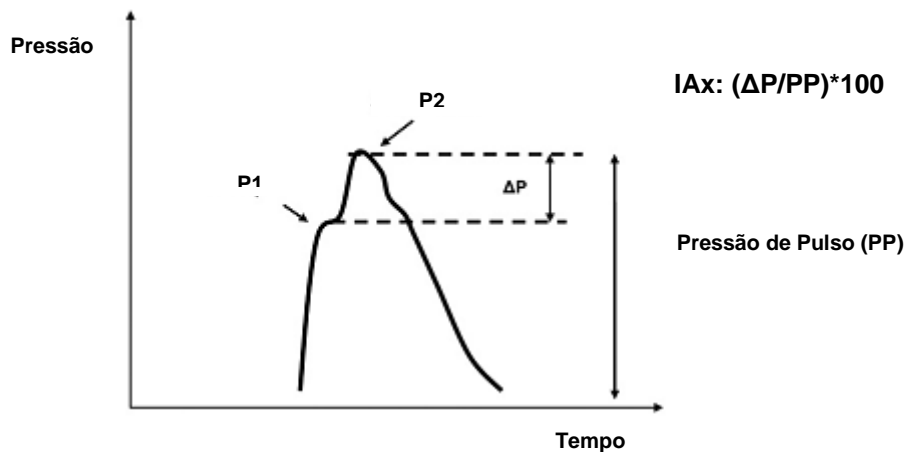


Figura 18: Ilustração de uma onda de pressão aórtica central num sujeito de meia-idade. O segundo pico sistólica torna-se mais proeminentes com a idade ou com o endurecimento das artérias, e é demonstrado pela reflexão das ondas. O IAx é definido como a diferença entre os primeiro (P1) e segundo (P2) picos sistólicos (ΔP), expresso como uma percentagem da PP(91).

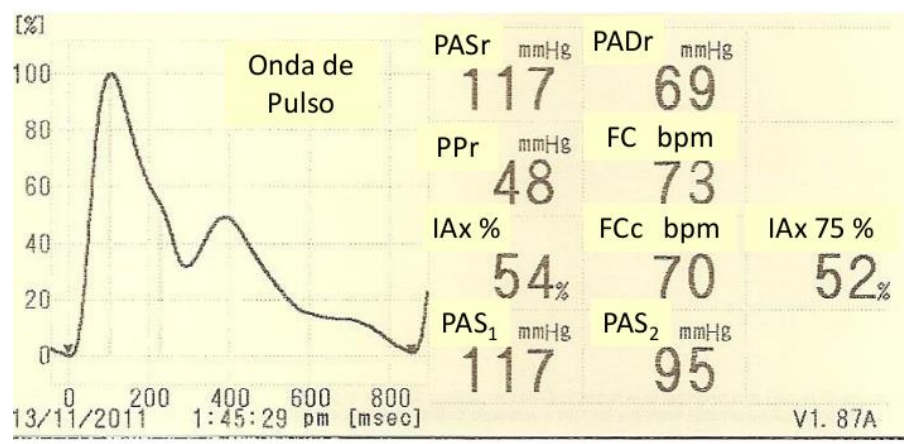


Figura 19: Imagem de tonometria de aplanção de indivíduo jovem, saudável, 30 anos, com onda de pulso com comportamento normal. Legenda: PASr: pressão arterial sistólica radial, PADr: pressão arterial diastólica radial, PP: pressão de pulso radial, FC: frequência cardíaca, FCc: frequência cardíaca central, PAS₁: primeiro pico sistólico, PAS₂: segundo pico sistólico, IAx: índice de incremento, IAx 75: índice de incremento corrigido para 75bpm.

4.4. Análise Estatística:

Todos os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism, versão 5.03 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) para análise estatística. Uma análise inicial do estudo baseado no IAx calculou uma amostra de 9 pacientes em cada grupo para alcançar um poder 80% ($\alpha = 0.05$ e $\beta = 0.20$)(25).

Desvio padrão: **11.7500**
Diferença a ser detectada: **9.7500**
Nível de significância: **5%**
Poder do teste: **80%**
Teste de hipótese: **monocaudal**
Tamanho da amostra calculado: **9**

Para outros valores do nível de significância e poder do teste temos:

Nív. de signif.	Poder do teste	Tamanho da amostra
5%	65%	6
5%	70%	7
5%	75%	8
5%	85%	10
5%	90%	12
5%	95%	16
0,1%	80%	22
1%	80%	15
10%	80%	7

Os dados contínuos foram inicialmente comparados com o teste de distância Kolmogorov-Smirnov. Quando classificados em paramétricos foram representados como média e desvio padrão. Para as comparações das variáveis entre os três grupos foi utilizado o teste de ANOVA com medidas não repetidas com pós-teste de Newman-Keus, e nas avaliações entre dois grupos foi utilizado o teste T não pareado. Quando classificados em não paramétricos foram representados como mediana e percentil 25 e 75. Neste caso, os dados dos três grupos foram comparados através do teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Muller-Dunn, e entre dois grupos pelo teste de Mann-Whitney. Os dados categóricos foram representados através de frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) e os grupos foram comparados pelo teste do Qui-Quadrado. Foi considerado para todo o estudo como significante $p < 0,05$.

5. RESULTADOS:

Foram selecionados um total 51 indivíduos, sendo 18 pacientes portadores de IC chagásica, 16 portadores de IC isquêmica e 17 indivíduos previamente saudáveis. No grupo de pacientes chagásicos 3 pacientes foram excluídos por apresentarem IC CF IV NYHA, 3 por apresentarem ritmo cardíaco irregular e 1 paciente desistiu de participar do estudo. No grupo dos pacientes isquêmicos, 1 indivíduo foi excluído por apresentar disfunção sistólica leve do VE (FE acima de 40%), 2 pacientes apresentaram queixa de angina estável durante a avaliação clínica e 2 desistiram de participar do estudo. Já no grupo saudável foram excluídos 2 indivíduos que apresentaram pressão arterial central elevada durante a tonometria por aplanação, 1 indivíduo apresentou teste ergométrico com alterações sugestivas de isquemia miocárdica induzida pelo esforço, 1 paciente possuía disfunção sistólica do VE leve (FE abaixo de 55%), 1 indivíduo apresentou insuficiência mitral e 1 indivíduo desistiu. Todos os pacientes excluídos por motivos clínicos foram encaminhados para avaliação clínica e acompanhamento cardiovascular (Figura 20). E os pacientes que optaram por não participar do estudo, devido à disponibilidade para participar das avaliações na data especificada, continuaram o acompanhamento clínico no ambulatório de IC do ICDF.

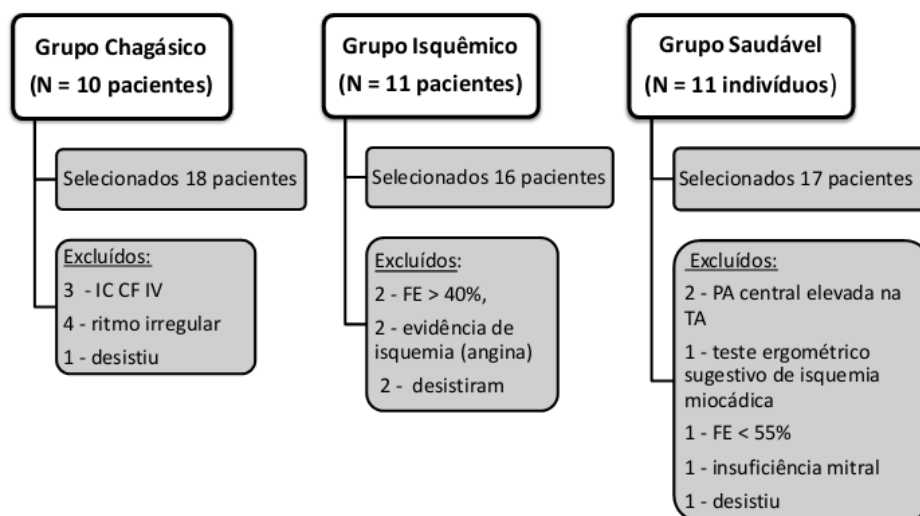


Figura 20: Esquema ilustrando o total de pacientes selecionados para o estudo e os critérios de exclusão em cada grupo.

O estudo foi composto por 32 indivíduos do sexo masculino - 10 portadores de cardiopatia dilatada de etiologia chagásica, 11 indivíduos portadores de cardiopatia dilatada de etiologia isquêmica e 11 indivíduos saudáveis.

No grupo de portadores de cardiopatia chagásica 2 (20%) eram hipertensos, 1 (10%) diabético, 2 (20%) dislipidêmicos, 1 (10%) paciente era tabagista, 2 (20%) pacientes em CF III NYHA e 8 (80%) pacientes em CF II NYHA, todos com medicação otimizada para IC há pelo menos 6 meses (todos os pacientes (100%) em uso inibidor da enzima conversora de angiotensina ou inibidor da angiotensina 1 e betabloqueador cardiosseletivo e 9 (90%) em uso de espironolactona), 5 (50%) utilizavam digitálico e 7 (70%) diurético de alça (furosemida), 2 (20%) possuíam marcapasso definitivo dupla câmara e 6 (60%) desfibrilador implantável sem relato de episódio de desfibrilação há pelo menos 6 meses, 3 (30%) pacientes estavam em ritmo de marcapasso. (Tabela 1)

No grupo de portadores de cardiopatia isquêmica: 9 (81%) pacientes eram hipertensos, 11 (100%) pacientes eram dislipidêmicos, 3 (27%) pacientes eram diabéticos, 6 (54%) ex-tabagistas, 11 (100%) pacientes em CF II NYHA e nenhum pacientes estavam em CF III NYHA, todos os pacientes com medicação otimizada para IC há pelo menos 6 meses (todos (100%) em uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina ou inibidor da angiotensina 1, betabloqueador cardiosseletivo e espironolactona), 1 (18%) paciente utilizava digitálico e 5 (45%) diurético de alça (furosemida), nenhum paciente em uso de marcapasso, ressinchronizador cardíaco ou cardiodesfibrilador implantável, todos em ritmo sinusal, sem evidência clínica de isquemia miocárdica. (Tabela 1)

No grupo dos pacientes saudáveis, nenhum paciente apresentava histórico de hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo ou uso de medicamentos. (Tabela 1)

Os grupos de pacientes e indivíduos saudáveis foram semelhantes com relação à idade ($p=0,29$), altura ($p=0,12$) e índice de massa corporal ($p = 0,20$). Não houve diferença entre os pacientes isquêmicos e chagásicos com relação à classe funcional da NYHA ($p=0,13$), mas o tempo de diagnóstico dos pacientes chagásicos

foi superior aos pacientes isquêmicos com mediana de 5 anos para os chagásicos e de 2 anos para os isquêmicos ($p=0,0110$). Os grupos foram semelhantes com relação à frequência cardíaca ($p=0,24$) e pressão arterial sistólica ($p=0,38$) e diastólica ($p=0,19$) em repouso. Os pacientes isquêmicos apresentaram uma maior prevalência de hipertensão ($p=0,00102$), dislipidemia ($p=0,0002$) e tabagismo ($p=0,030$) em comparação com os pacientes chagásicos, mas não houve diferença com relação ao diabetes ($p=0,31$). (Tabela 1)

Comparando os pacientes isquêmicos e chagásicos, não houve diferença entre a dose de inibidor da enzima conversora / inibidor da angiotensina 1 ($p=0,82$) ou do betabloqueador ($p=0,82$) entre os grupos isquêmico e chagásico. Nos pacientes com IC a mediana da dose de IECA foi de 75mg/dia de captopril e a mediana da dose de carvedilol foi de 25mg/dia. Também não houve diferença entre os pacientes com relação ao uso de espironolactona ($p=0,28$) e de diurético de alça ($p=0,25$). Os pacientes chagásicos utilizaram mais digitálico que os pacientes isquêmicos ($p=0,038$), enquanto os pacientes isquêmicos utilizaram mais estatina que o grupo chagásico ($p<0,0001$). (Tabela 1)

Com relação ao uso de dispositivos, somente os pacientes chagásicos utilizaram marcapasso definitivo ($p=0,11$) e cardiodesfibrilador implantável ($p=0,0024$). Houve diferença entre os grupos com relação ao ritmo sinusal, que esteve presente em todos os pacientes isquêmicos e no grupo de indivíduos saudáveis em comparação com os pacientes chagásicos ($p=0,026$). (Tabela 1)

Tabela 1: Características Clínico-Epidemiológicas dos Pacientes

	Saudáveis n=11	Isquêmicos n=11	Chagásicos n=10	P
Idade (anos)	54,44 ± 6,47	56,55 ± 9,11	50,10 ± 10,72	0,29 [≈]
Altura (cm)	171 (166-176)	165 (161-168)	169 ± (165-173)	0,12 ^μ
IMC (Kg/m²)	25,76 ± 2,27	26,72 ± 3,28	24,53 ± 2,95	0,20 [≈]
Tempo de Diagnóstico (anos)	-	2 (1-17)	5 (4,25 – 20)	0,011 ^μ
IC CF II NYHA	-	11 (100%)	8 (80%)	} 0,13 ^Ω
IC CF III NYHA	-	0 (0%)	2 (20%)	
FC (bpm)	67 ± 7,64	64 ± 12,10	70 ± 10,53	0,24 [≈]
PAS (mmHg)	114 ± 14,59	110 ± 25	103 ± 19,01	0,38 [≈]
PAD (mmHg)	70 ± 9,97	63 ± 16,19	60 ± 12,92	0,19 [≈]
HAS	-	9 (81%)	2 (20%)	0,010 ^Ω
DM	-	3 (27%)	1 (10%)	0,31 ^Ω
DLP	-	11 (100%)	2 (20%)	0,0002 ^Ω
Tabagismo	-	6 (54%)	1 (10%)	0,030 ^Ω
IECA / AT1	-	11 (100%)	10 (100%)	
Dose de IECA (Captopril mg/dia)	-	75 (50-150)	75 (50-150)	0,82 ^μ
Betabloqueador	-	11(100%)	10 (100%)	
Dose de β-bloqueador (Carvedilol mg/dia)	-	25 (12,5-50)	25 (21,8-50)	0,82 ^μ
Espironolactona	-	11 (100%)	9 (90%)	0,28 ^Ω
Furosemida	-	5 (45%)	7 (70%)	0,25 ^Ω
Digoxina	-	1 (9%)	5 (50%)	0,038 ^Ω
Estatina	-	11 (100%)	1 (10%)	0,0001 ^Ω
Marcapasso	-	0 (0%)	2 (20%)	0,11 ^Ω
CDI	-	0 (0%)	6 (60%)	0,0024 ^Ω
Ritmo sinusal	11 (100%)	11 (100%)	7 (70%) ^{≈#}	0,026 [≈]

Abreviações: IMC, Índice de massa corpórea; NYHA, New York Heart Association; CF, Classe funcional; HAS, Hipertensão arterial sistêmica; DM, Diabetes mellitus; DLP, Dislipidemia; IECA, Inibidor da enzima de conversão da Angiotensina; AT1, antagonista dos receptores da angiotensina 1; CDI, Cardiodesfibrilador implantável. Dados paramétricos contínuos representados em Média ± Desvio Padrão; Dados categóricos ou contínuos representados em N^o, Numero de pacientes (% do total). Valor de p: ≈ Teste ANOVA 1-way, entre grupos saudável, isquêmico e chagásico (≠ diferença entre os grupos chagásico e isquêmico, ∞ diferença entre grupos chagásico e saudável), Ω Teste de Mann-Whitney, entre grupos isquêmico e chagásico, μ Teste de Qui-Quadrado, entre grupos isquêmico e chagásico.

A avaliação funcional pelo ecocardiograma transtorácico confirmou a disfunção sistólica ventricular esquerda moderada a acentuada nos pacientes chagásicos (FE = 28 ± 4,4%) e isquêmicos (FE = 30 ± 8,4%) em comparação com os indivíduos saudáveis (FE = 63 ± 5,6%, p=0,0001), mas sem diferença entre os portadores de IC chagásica e isquêmica (p=0,83). (Tabela 2)

O grupo chagásico apresentou maior massa do VE (massa do VE = 167,6 ± 74,8 g/m², p<0,0001), maiores diâmetros ventriculares (DDVE = 73,2 ± 10,9 mm, p<0,0001, DSVE = 63 ± 10,5 mm, p<0,0001) e maior volume de átrio esquerdo (VAE = 39,27, p=0,0001) em comparação com os pacientes isquêmicos (massa do VE = 103,9 ± 16,9 g/m², DDVE = 61,9 ± 6,89 mm, DSVE = 51 ± 8,26 mm, VAE = 28,7 ±

9,25 ml/m²) e indivíduos saudáveis (massa do VE = 67,8 g/m², DDVE = 46,9 ± 2,4 mm, DSVE = 30 ± 1,9, VAE = 16,6 ± 2,5). (Tabela 2)

Na avaliação da função ventricular direita, não houve evidência de dilatação do VD pela análise do DDVD (considerado alterado com valores acima de 30mm, p=0,97) ou de disfunção sistólica do VD pela avaliação do S VD (considerado alterado com valores abaixo de 8,5 cm/s, apesar de haver diferença estatística entre os grupos isquêmico e saudável – p = 0,004) em pacientes chagásicos (DDVD = 29,4 ± 5,8 mm, S VD = 10,6 ± 2,4 cm/s) e isquêmicos (DDVD = 27,1 ± 5,8 mm, S VD = 9,7 ± 2,2 cm/s) em comparação ao grupo saudável (DDVD = 26 ± 1,7 mm, S VD = 12,9 ± 1,5 cm/s). (Tabela 2)

Ambos os grupos portadores de IC apresentaram disfunção diastólica do VE, sem diferença entre os pacientes (p=0,97), com predomínio de disfunção tipo alteração de relaxamento nos pacientes isquêmicos (46%) e de disfunção tipo pseudonormal nos pacientes chagásicos (60%). Os indivíduos saudáveis não apresentaram disfunção diastólica. (Tabela 2).

Tabela 2: Dados Ecocardiográficos

	Saudáveis n=11	Isquêmicos n=11	Chagásicos n=10	p
FE (Simpson) (%)	63 ± 5,62	30 ± 8,41*	28 ± 4,40 [∞]	0,0001 [≈]
Massa do VE (g/m ²)	67,8 ± 10,38	103,9 ± 16,95 [*]	167,6 ± 74,81 ^{∞#}	< 0,0001 [≈]
DSVE (mm)	30 ± 1,92	51 ± 8,26*	63 ± 10,53 ^{∞#}	< 0,0001 [≈]
DDVE (mm)	46,91 ± 2,42	61,91 ± 6,89*	73,20 ± 10,91 ^{∞#}	< 0,0001 [≈]
VAE indexado (ml/m ²)	16,60 ± 2,58	28,76 ± 9,25*	39,27 ± 14,88 [∞]	0,0001 [≈]
E/A	1,12 ± 0,29	1,69 ± 1,30	1,19 ± 0,50	0,97 [≈]
E/e'	6,29 ± 1,22	13,9 ± 9,67*	12,07 ± 6,32 [∞]	0,0001 [≈]
DDVD (mm)	26,09 ± 1,70	27,19 ± 5,81	29,40 ± 5,87	0,42 [≈]
S VD (cm/s)	12,98 ± 1,50	9,76 ± 2,23*	10,61 ± 2,43	0,0040 [≈]
Disfunção Diastólica				
Normal	11 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	} < 0,0001 ^α < 0,0001 ^β 0,97 ^μ
Alteração de Relaxamento	0 (0%)	5 (46%)	2 (20%)	
Pseudonormal	0 (0%)	3 (27%)	6 (60%)	
Restritiva	0 (0%)	3 (27%)	2 (20%)	

Abreviações: FE, Fração de Ejeção; VE, Ventrículo Esquerdo; DSVE, Diâmetro sistólico do VE; DDVE, Diâmetro diastólico do VE; VAE, Volume do átrio esquerdo; E/A, Razão entre a velocidade de enchimento precoce e a velocidade de enchimento tardio na diástole; E/e', Razão entre a velocidade de enchimento e a velocidade deslocamento miocárdico na fase precoce da diástole; DDVD, Diâmetro diastólico do ventrículo direito; S VD, Velocidade de deslocamento do VD na sístole ao Doppler tecidual. Dados paramétricos contínuos representados em Média ± Desvio Padrão; Dados categóricos ou contínuos representados em N°, Numero de pacientes (% do total). Valor de p: ≈ Teste ANOVA 1-way, entre grupos Saudáveis, Isquêmicos e Chagásicos (* diferença significativa entre os grupos isquêmicos e saudáveis; # diferença significativa entre os grupos isquêmico e chagásico; ∞ diferenças significativas entre os grupos chagásicos e saudáveis); α Teste Qui-Quadrado, entre grupos saudável e isquêmico, β Teste Qui-Quadrado, entre grupos saudável e chagásico, μ Teste Qui-Quadrado, entre grupos isquêmico e chagásico).

Os pacientes chagásicos apresentaram uma pressão arterial periférica (PAS = 97 ± 14 mmHg, $p=0,010$) reduzida em comparação com os indivíduos saudáveis (PAS = 118 ± 12 mmHg, $p=0,002$) e com tendência a redução nos pacientes isquêmicos (PAS = 113 ± 16 mmHg, $p=0,080$), sem diferença entre os grupos saudável e isquêmico ($p=0,46$). Já na estimativa da pressão arterial central pela TA, os pacientes chagásicos apresentaram redução da pressão central (PAS = 88 ± 10 mmHg, $p=0,007$) em comparação aos grupos saudável (PAS = 108 ± 13 mmHg, $p = 0,026$) e isquêmico (PAS = 108 ± 15 mmHg, $p=0,033$), também sem diferença entre os grupos saudável e isquêmico ($p=0,91$). A pressão de pulso foi semelhante entre os grupos saudável (PP = 46 ± 5 mmHg), isquêmico (PP = 45 ± 14 mmHg) e chagásico (PP = 46 ± 9 mmHg, $p=0,70$). (Tabela 3)

A avaliação da função vascular pela TA, demonstrou uma tendência a maior rigidez arterial, avaliado pelo IAx ($p = 0,079$) e o IAx 75 ($p = 0,082$), nos pacientes isquêmicos. Os pacientes isquêmicos (IAx = $93,3 \pm 10,7\%$, IAx 75 = $90,2 \pm 10,7\%$) apresentaram índice de incremento com tendência à superioridade em comparação aos pacientes chagásicos (IAx = $80,6 \pm 17,9\%$, $p = 0,053$, IAx 75 = $75,6 \pm 16,8\%$, $p = 0,018$) e aos indivíduos saudáveis (IAx = $80,2 \pm 14,5\%$, $p=0,025$, IAx 75 = $79,1 \pm 14,5\%$, $p=0,06$). Os pacientes chagásicos e saudáveis apresentaram índice de incremento semelhantes (p IA=0,91, p IAx 75=0,50). (Tabela 3)

Tabela 3: Dados da Medida da Pressão Arterial e do Índice de Incremento pela Tonometria por Aplanção Radial

	Saudáveis n=11	Isquêmicos n=11	Chagásicos n=10	P
PAS radial (mmHg)	$118 \pm 12,44$	$113 \pm 16,59$	$97 \pm 14,23^{\infty}$	$0,0102^{\approx}$
PAS central (mmHg)	$108 \pm 13,97$	$108 \pm 15,29^{\#}$	$88 \pm 10,10^{\infty}$	$0,0074^{\approx}$
Pressão de pulso (mmHg)	$48 \pm 5,75$	$45 \pm 14,77$	$46 \pm 9,95$	$0,70^{\approx}$
IAx (%)	$80,27 \pm 15,23$	$93,36 \pm 10,74$	$80,60 \pm 17,91$	$0,080^{\approx}$
IAx 75 (%)	$79,18 \pm 14,51$	$90,27 \pm 10,73$	$75,60 \pm 16,80$	$0,082^{\approx}$

Abreviações: PAS, Pressão Arterial Sistólica; IAx, Índice de incremento; IAx75, Índice de incremento corrigido para 75bpm. Dados paramétricos contínuos representados em Média \pm Desvio Padrão; Valor de p : \approx Teste ANOVA 1-way entre grupos Saudáveis, Isquêmicos e Chagásicos ($\#$ diferença significativa entre os grupos isquêmico e chagásico; ∞ diferença significativa entre os grupos chagásicos e saudáveis).

Comparando a forma da onda de pulso de pacientes isquêmicos (Figura 20B), chagásicos (Figura 20A) e indivíduos saudáveis (Figura 20C), observamos a semelhança da onda de pulso com padrão normal nos indivíduos saudáveis; a presença de onda com pulso dicróico em pacientes chagásicos sugerindo disfunção

sistólica, mas sem evidência de aumento da rigidez arterial; e a forma da onda de pulso sugerindo aumento da rigidez arterial em pacientes isquêmicos. (Figura 20)

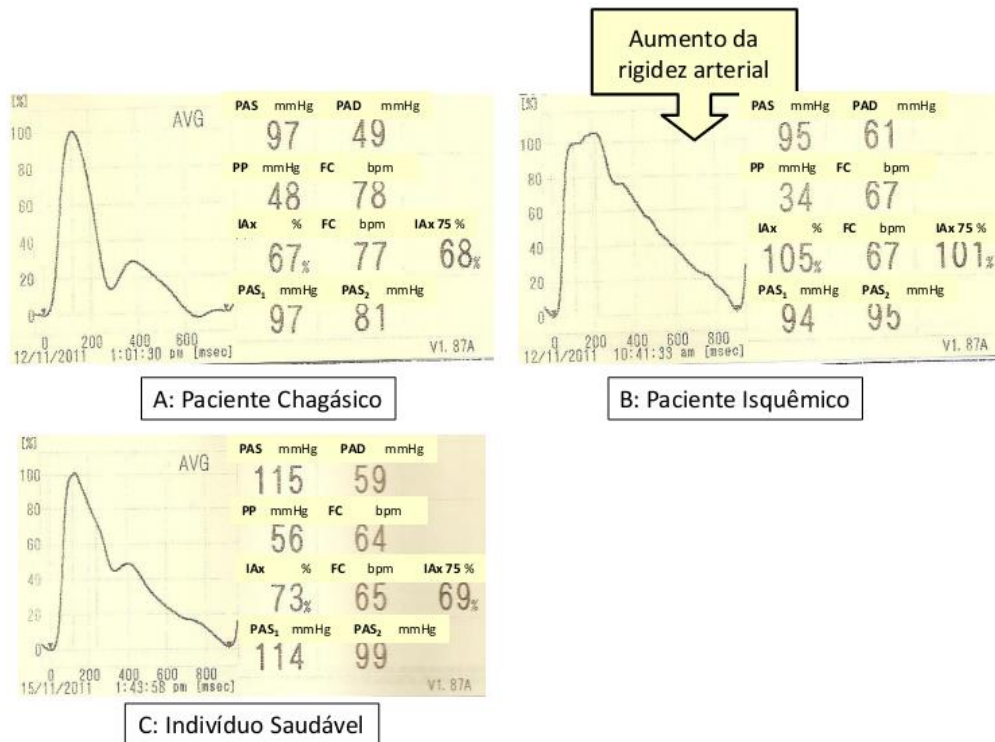


Figura 21: Imagens de exames de tonometria por aplanção radial de paciente chagásico (A), paciente isquêmico (B) e indivíduo saudável (C). Abreviaturas: PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, PP = pressão de pulso, FC = frequência cardíaca, IAx = índice de incremento, IAx 75 = índice de incremento corrigido para 75bpm, PAS1 = primeiro pico sistólico, PAS2 = segundo pico sistólico.

6. DISCUSSÃO:

Nosso estudo é o primeiro a fazer uma avaliação da função vascular por TA em pacientes portadores de IC crônica de etiologia chagásica, avaliando a importância de um método não invasivo na avaliação de parâmetros hemodinâmicos e inflamatórios na IC. Os pacientes chagásicos apresentaram uma menor pressão arterial tanto periférica quanto central, sugerindo um maior comprometimento hemodinâmico, mas este achado não foi associado com alterações na complacência arterial. Tanto os pacientes chagásicos quanto os indivíduos saudáveis apresentaram IAx semelhantes, enquanto os pacientes isquêmicos apresentaram tendência a IAx elevado, reforçando a evidência científica da associação do aumento da rigidez vascular com a disfunção endotelial e os fatores de risco cardiovascular. Estes achados levantam a hipótese que as alterações na complacência vascular e consequentemente na função endotelial não seriam um mecanismo fisiopatológico universal para todas as etiologias de IC.

6.1. Avaliação Clínico-Epidemiológica:

Os grupos foram semelhantes com relação à idade, a altura e a frequência cardíaca de repouso, configurando o predomínio de uma população de indivíduos de meia-idade. O envelhecimento está associado com um maior enrijecimento arterial, principalmente aórtico, o que seria um fator independente para o aumento do índice de incremento. A degeneração aórtica está associada aumento da velocidade da onda de pulso(79). O índice de incremento é dependente da altura, independentemente da idade. Quanto menor a altura maior o IAx, o que justifica a diferença entre os gêneros (79). E o índice de incremento aumenta com a queda da FC, devido o aumento no tempo de ejeção ventricular(79). Com isso, fatores de confusão que poderiam alterar a fidedignidade dos dados foram afastados.

Os pacientes chagásicos apresentaram um maior tempo de evolução de doença em comparação aos pacientes isquêmicos, compatível com a fisiopatologia da cardiopatia chagásica crônica. A maioria dos pacientes com doença de Chagas

permanecem em uma fase latente da doença por 10 a 30 anos (95), o que permite uma otimização dos mecanismos compensatórios e mantém os pacientes assintomáticos por longos períodos.

Os pacientes isquêmicos utilizaram mais estatinas que os chagásicos, o que poderia ter impacto na avaliação da função vascular. As estatinas não alteram a pressão arterial, mas exercem efeitos benéficos na hipertensão vascular, melhorando a estrutura vascular, as alterações da matriz extracelular e a rigidez vascular (96).

Os pacientes chagásicos utilizaram mais cardiodesfibrilador implantável (CDI) que os isquêmicos, o que é compatível com a fisiopatologia da doença. A cardiopatia chagásica crônica (CCC) apresenta alta densidade de arritmias ventriculares, principalmente nos pacientes com alteração eletrocardiográfica e disfunção ventricular(36). As evidências científicas a respeito de indicações de CDI na CCC se restringem a prevenção secundária de morte súbita(41).

6.2. Avaliação Morfológica-Funcional:

O ecocardiograma é um método rápido, seguro e largamente disponível que fornece diversas informações funcionais e anatômicas de grande importância nos pacientes portadores de IC (1). A avaliação morfológica e funcional ventricular demonstrou que os pacientes chagásicos apresentaram maiores diâmetros ventriculares que os pacientes isquêmicos que também apresentaram maior dilatação ventricular que indivíduos saudáveis, sugerindo um maior remodelamento ventricular nos pacientes portadores de IC em comparação com os indivíduos saudáveis e mais acentuado nos pacientes chagásicos que nos isquêmicos. O remodelamento ventricular é consequência do estímulo continuado de fatores neuro-hormonais, mecânicos e, possivelmente, genéticos, alterando o tamanho, a forma e a função ventricular(39, 45). E na cardiopatia chagásica crônica este achado pode ser justificado pelo tempo de evolução da doença que é maior que em todas as outras etiologias, com duração muitas vezes superior a vinte anos(35).

O exame ecocardiográfico permite avaliar o desempenho contrátil regional e global do VE, o comprometimento do VD, a presença de aneurismas e trombos cavitários e alterações da função diastólica (41). Ambos os grupos portadores de IC

apresentaram disfunção ventricular esquerda sistólica e diastólica em comparação com o grupo saudável, o que é um importante preditor de eventos adversos em pacientes portadores de IC, tanto de etiologia isquêmica quanto chagásica (32, 88, 97). Em pacientes portadores de IC, a piora clínica e mudanças no manejo terapêutico podem ser realizadas a partir da piora de parâmetros de função ventricular esquerda e direita e surgimento de valvulopatias funcionais (2).

6.3. Avaliação Vascular:

As propriedades elásticas das grandes artérias são importantes determinantes da fisiologia circulatória (87). Os pacientes com doença de Chagas tem comprometimento do barorreflexo, o que seria um mecanismo responsável, pelo menos em parte, por uma diminuição da distensibilidade arterial (15).

A função vascular e a pressão arterial central foram avaliadas pela TA. Comparando pacientes isquêmicos e indivíduos saudáveis com os chagásicos, os portadores de Doença de Chagas apresentaram menores valores de PASr e PASc. No estudo *Strong Heart Study*, que avaliou a relação entre a pressão central e eventos cardiovasculares, os pacientes com PASc mais reduzida e PPc mais elevada apresentaram mais eventos cardiovasculares(98, 99). Em uma coorte prognóstica em pacientes portadores de cardiopatia chagásica, o valor da PAS foi um bom preditor de mortalidade em pacientes com IC congestiva(19). Quando avaliados em conjunto com um eletrocardiograma anormal, verificou-se que diversas variáveis (PAS, a presença de fibrilação atrial, o índice cardiorácico, e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo), foram negativamente correlacionados com a sobrevivência(89). Em nosso estudo, os pacientes chagásicos com maior dilatação ventricular e menor pressão central estão provavelmente relacionados com um maior comprometimento hemodinâmico.

Os pacientes isquêmicos apresentaram um IAx com tendência em elevação em relação aos chagásicos e saudáveis. A cardiopatia isquêmica está comprovadamente associada com disfunção endotelial significativa, associado com os fatores de risco cardiovascular (HAS, DM, DLP e tabagismo) mais prevalentes nesse grupo(80, 81, 100). Estudos já demonstraram que o enrijecimento arterial está correlacionado com maior mortalidade cardiovascular e não cardiovascular em

pacientes portadores de IC de etiologia isquêmica(24, 82, 84, 87). Villacorta e colabores demonstraram que as propriedades elásticas das grandes artérias não são afetados pela doença de Chagas, independentemente das manifestações clínicas da doença (101). Os pacientes chagásicos apresentaram IAx semelhante aos pacientes saudáveis, levantando a hipótese de que alterações na complacência arterial não estejam presentes em todas as etiologias de IC.

Apesar da PP estar associado com acidente vascular cerebral, doença coronária, IC permanece controverso se o PP tem maior utilidade preditiva do PAS ou PAD(102). No nosso estudo, encontramos valores semelhantes de PP nos pacientes chagásicos e isquêmicos e indivíduos saudáveis.

Na avaliação da forma da onda de pulso foi possível diferenciar os indivíduos saudáveis dos pacientes chagásicos e isquêmicos (Figura 20). Os pacientes isquêmicos apresentaram uma onda de pulso sugerindo disfunção sistólica e redução da complacência arterial, compatível com o achado do IAx aumentado, associado aos fatores de risco cardiovascular e alterações na parede arterial compatíveis com a IC isquêmica (79). Já nos pacientes chagásicos, apesar de não haver alterações na onda de pulso sugerindo rigidez arterial aumentada, os pacientes apresentaram uma onda de pulso dicrótico, que está associada com condições caracterizadas por baixo débito cardíaco. Com baixo débito cardíaco o tamanho relativo do incisura torna-se exagerado em comparação com a pulsação global, criando assim a forma de onda em forma de M característica do pulso dicrótico (103). (Figura 22) Logo, os achados na forma da onda de pulso pela TA caracterizaram pacientes portadores de IC com disfunção sistólica e diastólica, mas diferenças com relação à complacência arterial.

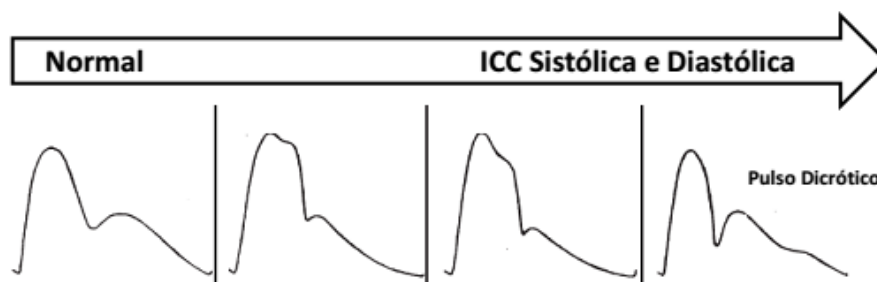


Figura 22: Diferenças no formato da onda de pulso periférico do indivíduo normal para o paciente com disfunção sistólica e diastólica. (79)

Em pacientes portadores de cardiopatia dilatada, a IC é a principal causa de múltiplas internações e a avaliação de parâmetros não invasivos que possam identificar pacientes com maior gravidade e indicar intervenções apropriadas para prevenir eventos adversos, pode levar a redução da morbimortalidade e de custos(2, 43, 44). Nossos achados, indicam que a rigidez arterial, um importante fator de risco e alvo terapêutico(91, 104), foi mais prevalente nos pacientes portadores de IC isquêmica, refletindo o desacoplamento vascular-ventricular como mecanismo fisiopatológico da IC(26, 79, 91) presente nessa população mesmo com tratamento clínico otimizado e sem evidência de isquemia. Nesse sentido, a TA demonstrou ser um método não invasivo e com grande acurácia para avaliar a correlação entre a disfunção e a adaptação vascular periférica, o que adiciona informações a respeito da gravidade, prognóstico e medidas terapêuticas(79, 105, 106). Na população chagásica, o maior remodelamento ventricular e a ausência de evidência de rigidez arterial reforça o conceito da neurocardiomiopatia (15, 35) como o mecanismo fisiopatológico predominante nessa patologia.

6.4. Limitações do Estudo:

O presente estudo tem algumas limitações. Apesar de a amostra ter sido calculada para avaliar o IAx, a avaliação de um maior número de indivíduos poderia demonstrar uma correlação estatisticamente significativa entre as variáveis. A avaliação da pressão arterial central foi obtida de forma não invasiva, apesar da TA já ser um método previamente validado, com alta acurácia e reprodutível para

avaliação não invasiva da pressão central(25, 34, 80, 99) e o IAx já ser uma metodologia que está bem definida na literatura como indicador de rigidez arterial(23, 79, 81, 107). E também não foram avaliadas outras etiologias de insuficiência cardíaca.

6.5. Perspectivas Futuras:

O nosso estudo levanta a necessidade de novos estudos longitudinais prospectivos avaliando os principais parâmetros prognósticos, em associação com avaliação de função endotelial por métodos de reatividade vascular e da capacidade funcional com medida do consumo de oxigênio para confirmar os nossos achados e aprimorar a correlação prognóstica.

7. CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo a avaliar a função vascular pela tonometria por aplanção em IC chagásica e demonstrou uma menor pressão arterial central, mas sem evidência de alterações na complacência arterial e este parece não ser um mecanismo fisiopatológico predominante nesta doença. Já os pacientes isquêmicos apresentaram um predomínio da rigidez arterial, associado com maior prevalência dos fatores de risco, compatível com os achados da literatura. Pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer o papel da avaliação da função vascular nas diferentes etiologias de IC.

8. REFERÊNCIAS:

1. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009;93(1 Suppl 1):3 -70.
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2012;98(1 Suppl 1):1 -33.
3. Organização Mundial da Saúde (OMS). Cardiovascular Diseases (CVDs). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
4. Marin-Neto JA, Rassi A, Jr. Update on Chagas heart disease on the first centenary of its discovery. *Revista espanola de cardiologia*. 2009;62(11):1211 -6.
5. Dobarro D, Gomez-Rubin C, Sanchez-Recalde A, Olias F, Bret-Zurita M, Cuesta-Lopez E, et al. Chagas' heart disease in Europe: an emergent disease? *Journal of cardiovascular medicine*. 2008;9(12):1263 -7.
6. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 1997;60(2):187 -93.
7. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart failure clinics*. 2008;4(1):23 -36.
8. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Progress in cardiovascular diseases*. 2007;49(5):366 -84.
9. Braunwald E. 50th anniversary historical article. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(5 Suppl B):45B -8B.
10. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115 -26.
11. Ross R. Mechanisms of atherosclerosis--a review. *Advances in nephrology from the Necker Hospital*. 1990;19:79-86.
12. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *The New England journal of medicine*. 1986;314(8):488 -500.
13. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(9):2045 -51.
14. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2129 -38.
15. Marin-Neto JA. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. *International journal of cardiology*. 1998;66(2):129 -31.
16. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109 -23.

17. Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. Expert review of anti-infective therapy. 2007;5(4):727 -43.
18. Marin Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. Arquivos brasileiros de cardiologia. 1999;72(3):247 -80.
19. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. International journal of cardiology. 2005;102(2):239 -47.
20. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. The New England journal of medicine. 2006;355(8) :799-808.
21. Stoner L, Young JM, Fryer S. Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis. International journal of vascular medicine. 2012;2012:903107.
22. Salvi P, Magnani E, Valbusa F, Agnoletti D, Alecu C, Joly L, et al. Comparative study of methodologies for pulse wave velocity estimation. Journal of human hypertension. 2008;22(10):669 -77.
23. Stoner L, Lambrick DM, Faulkner J, Young J. Guidelines for the use of pulse wave analysis in adults and children. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2013;20(4):404 -6.
24. Maldonado J, Pereira T, Polonia J, Silva JA, Morais J, Marques M, et al. Arterial stiffness predicts cardiovascular outcome in a low-to-moderate cardiovascular risk population: the EDIVA (Estudo de DI stensibilidade VAscular) project. Journal of hypertension. 2011;29(4):669 -75.
25. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2010;85(5):460 -72.
26. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2003;23(4):554 -66.
27. Heffernan KS, Patvardhan EA, Hession M, Ruan J, Karas RH, Kuvin JT. Elevated augmentation index derived from peripheral arterial tonometry is associated with abnormal ventricular-vascular coupling. Clinical physiology and functional imaging. 2010;30(5):31 3-7.
28. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. Cardiology clinics. 2011;29(3):447 -59.
29. Hernandez-Leiva E. [Epidemiology of acute coronary syndrome and heart failure in Latin America]. Revista espanola de cardiologia. 2011;64 Suppl 2:34-43.
30. Ma LN, Zhao SP, Gao M, Zhou QC, Fan P. Endothelial dysfunction associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary heart disease. International journal of cardiology. 2000;72(3):275 -9.
31. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(16):1455 -69.

32. Shantsila E, Wrigley B, Shantsila A, Tapp LD, Blann AD, Gill PS, et al. Ethnic differences in macrovascular and microvascular function in systolic heart failure. *Circulation Heart failure*. 2011;4(6):754 -62.
33. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*. 2010;31(15):1865 -71.
34. Sabovic M, Safar ME, Blacher J. Is there any additional prognostic value of central blood pressure wave forms beyond peripheral blood pressure? *Current pharmaceutical design*. 2009;15(3):254 -66.
35. Davila DF, Donis JH, Arata de Bellabarba G, Villarroel V, Sanchez F, Berrueta L, et al. Cardiac autonomic control mechanisms in the pathogenesis of chagas' heart disease. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. 2012;2012:980739.
36. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009;104 Suppl 1:152-8.
37. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137 -46.
38. Voigt J, Mosier M. Remote Care Costs for Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in the United States Comparing Remote Versus More Intensive Care Settings. *Congestive heart failure*. 2012.
39. Colucci W.S. BE. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca. In: Braunwald E. *Tratado de Doenças Cardiovasculares*. . Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.; 2006.
40. Ministério da Saúde. DATASUS. Indicadores e dados básicos - Brasil . 2011.
41. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011;97(2 Suppl 3):1 -48.
42. Munoz-Saravia SG, Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Chronic Chagas' heart disease: a disease on its way to becoming a worldwide health problem: epidemiology, etiopathology, treatment, pathogenesis and laboratory medicine. *Heart failure reviews*. 2012;17(1):45 -64.
43. Ramos R.B. FJJ, Mansur A.P. . A Insuficiência Cardíaca no Brasil e no mundo e avaliação da influência econômica. In: Nobre F., Serrano Jr C.V. *Tratado de Cardiologia SOCESP*. . Barueri, SP.: Manole, 2005.
44. Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. [Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2005;85(1):3 -8.
45. Bocchi E. A. FSMA. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca. In: Nobre F., Serrano Jr C. V. *Tratado de Cardiologia SOCESP*. Barueri, SP: Manole, 2005.
46. Burch PR. Coronary heart disease. Tests of etiological hypotheses. *American heart journal*. 1977;93(6):80 5-6.

47. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. *Clinical cardiology*. 2000;23(12):883 -9.
48. Cheng S, Vasan RS. Advances in the epidemiology of heart failure and left ventricular remodeling. *Circulation*. 2011;124(20):e516 -9.
49. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Rande JL, Gueret P, Monin JL, et al. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(1):127 -36.
50. Grewal J, McCully RB, Kane GC, Lam C, Pellikka PA. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;301(3):286 -94.
51. Knappe D, Pouleur AC, Shah AM, Bourgoun M, Brown MW, Foster E, et al. Acute effects of withdrawal of cardiac resynchronization therapy on left and right ventricular function, dyssynchrony, and contractile function in patients with New York Heart Association functional class I/II heart failure: MADIT-CRT. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(3):149 -55.
52. Uretsky BF, Thygesen K, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, et al. Predictors of mortality from pump failure and sudden cardiac death in patients with systolic heart failure and left ventricular dyssynchrony: results of the CARE-HF trial. *Journal of cardiac failure*. 2008;14(8):670 -5.
53. Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J, Maciel BC, Andrade JL, Mathias W, Jr., et al. [Guideline for indication and utilization of echocardiography in clinical practice]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2004;82 Suppl 2:11-34.
54. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(10):1086 -119.
55. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440 -63.
56. Douglas PS, DeCara JM, Devereux RB, Duckworth S, Gardin JM, Jaber WA, et al. Echocardiographic imaging in clinical trials: American Society of Echocardiography Standards for echocardiography core laboratories: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(7):755 -65.
57. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal*

of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2009;22(2):107 -33.

58. Bajraktari G, Emimi M, Shabani X, Berisha V, Selmani H, Rexhepaj N, et al. Predictors of mortality in medically treated patients with congestive heart failure of nonrheumatic etiology and reduced systolic function. *European journal of internal medicine*. 2009;20(4):362 -5.

59. Lima MM, Nunes MC, Rocha MO, Beloti FR, Alencar MC, Ribeiro AL. Left ventricular diastolic function and exercise capacity in patients with Chagas cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2010;27(5):519 -24.

60. Somaratne JB, Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events postacute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(5):346 -52.

61. Camarozano A. RA, Maciel, B. C. Brindeiro Filho B., Horowitz E. S., Pena J. L. B., Weitzel L. H., Barbosa M. M., M. C. P. Nunes, Zielinsky P., Cassar R., Tasca R., Morhy S. S., Barberato S. H., Moisés V. A., Gimenes V., Mathias Jr W. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009;93(6 supl.3):e265 -e302.

62. Pazin-Filho A, Romano MM, Gomes Furtado R, de Almeida Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA, et al. Left ventricular global performance and diastolic function in indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(12):1338 -43.

63. Nunes Mdo C, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2008;127(3):372 -9.

64. Nunes Mdo C, Barbosa Mde M, Rocha ES, Rocha MO. [Function of the left atrium in Chagas' cardiomyopathy]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2005;84(6):452 -6.

65. Barbosa MM, Rocha MO, Botoni FA, Ribeiro AL, Nunes MC. Is atrial function in Chagas dilated cardiomyopathy more impaired than in idiopathic dilated cardiomyopathy? *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12(9):643 -7.

66. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):82 -8.

67. Wright CI, Scholten HJ, Schilder JC, Elsen BM, Hanselaar W, Kroner CI, et al. Arterial stiffness, endothelial function and microcirculatory reactivity in healthy young males. *Clinical physiology and functional imaging*. 2008;28(5):299 -306.

68. Chong AY, Blann AD, Patel J, Freestone B, Hughes E, Lip GY. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells,

plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation*. 2004;110(13):1794 -8.

69. Klosinska M, Rudzinski T, Grzelak P, Stefanczyk L, Drozd J, Krzeminska-Pakula M. Endothelium-dependent and -independent vasodilation is more attenuated in ischaemic than in non-ischaemic heart failure. *European journal of heart failure*. 2009;11(8):765 -70.

70. Wang X, Keith JC, Jr., Struthers AD, Feuerstein GZ. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. *Cardiovascular therapeutics*. 2008;26(3):214 -23.

71. Chong AY, Freestone B, Patel J, Lim HS, Hughes E, Blann AD, et al. Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *The American journal of cardiology*. 2006;97(5):671 -5.

72. Duprez DA. Arterial stiffness and endothelial function: key players in vascular health. *Hypertension*. 2010;55(3):612 -3.

73. Nemes A, Takacs R, Gavaller H, Varkonyi TT, Wittmann T, Forster T, et al. Correlations between aortic stiffness and parasympathetic autonomic function in healthy volunteers. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2010;88(12):1166 -71.

74. Truccolo AB, Dipp T, Eibel B, Ribeiro RA, Casali KR, Irigoyen MC, et al. Association between endothelial function and autonomic modulation in patients with Chagas disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013;100(2):135 -40.

75. Hlimonenko I, Meigas K, Viigimaa M, Temitski K. Assessment of Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in different arteries in patients with severe coronary heart disease. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference. 2007;2007:1703-6.

76. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Heras M, Poyatos S, Posada E, Pinazo MJ, et al. [Endothelial function and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with Chagas disease living in a nonendemic area]. *Revista espanola de cardiologia*. 2011;64(10):891 -6.

77. Consolim-Colombo FM, Lopes HF, Rosetto EA, Rubira MC, Barreto-Filho JA, Baruzzi AC, et al. Endothelial function is preserved in Chagas' heart disease patients without heart failure. *Endothelium : journal of endothelial cell research*. 2004;11(5 -6):241 -6.

78. Nichols WW, Pepine CJ. Ventricular/vascular interaction in health and heart failure. *Comprehensive therapy*. 1992;18(7):12 -9.

79. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;51(6):507 -22.

80. Tomiyama H, Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2010;74(1):24 -33.

81. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension*. 2006;48(4):602 -8.
82. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505 -11.
83. Shirwany NA, Zou MH. Arterial stiffness: a brief review. *Acta pharmacologica Sinica*. 2010;31(10):1267 -76.
84. Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, Rosen BD, Carvalho B, Nasir K, et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(1):194 -201.
85. Tartiere JM, Logeart D, Beauvais F, Chavelas C, Kesri L, Tabet JY, et al. Non-invasive radial pulse wave assessment for the evaluation of left ventricular systolic performance in heart failure. *European journal of heart failure*. 2007;9(5):477 -83.
86. Russo C, Jin Z, Palmieri V, Homma S, Rundek T, Elkind MS, et al. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertension*. 2012;60(2):362 -8.
87. Weber T, Auer J, Lamm G, O'Rourke MF, Eber B. Arterial stiffness, central blood pressures, and wave reflections in cardiomyopathy-implications for risk stratification. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(5):353 -9.
88. Areosa CM, Almeida DR, Carvalho AC, Paola AA. Evaluation of heart failure prognostic factors in patients referred for heart transplantation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2007;88(6):667 -73.
89. Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martinez O, Gonzalez R. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *International journal of cardiology*. 1991;30(2):195 -202.
90. Patvardhan E, Heffernan KS, Ruan J, Hession M, Warner P, Karas RH, et al. Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors. *Cardiology research and practice*. 2011;2011:253758.
91. Gkaliagkousi E, Douma S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. *Hippokratia*. 2009;13(2):70 -5.
92. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, Eguchi K, Hoshide S, Shimada K. Reproducibility of arterial stiffness indices (pulse wave velocity and augmentation index) simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2004;27(11):851 -7.
93. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *Journal of hypertension*. 1998;16(12 Pt 2):2079 -84.

94. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(20):2028 -34.
95. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *International journal of cardiology*. 1994;43(1):27 -38.
96. Briones AM, Rodriguez-Criado N, Hernanz R, Garcia-Redondo AB, Rodrigues-Diez RR, Alonso MJ, et al. Atorvastatin prevents angiotensin II-induced vascular remodeling and oxidative stress. *Hypertension*. 2009;54(1):142 -9.
97. Mezzani A, Corra U, Giannuzzi P. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart failure reviews*. 2008;13(1):13 -20.
98. Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Berry KL, Kingwell BA, Dewar EM, et al. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives. ANBP2 Investigators. Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly. *American journal of hypertension*. 2001;14(6 Pt 1):573 -7.
99. Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2010;28(10):2068 -75.
100. Snoer M, Monk-Hansen T, Olsen RH, Pedersen LR, Simonsen L, Rasmussen H, et al. Insulin resistance and exercise tolerance in heart failure patients: linkage to coronary flow reserve and peripheral vascular function. *Cardiovascular diabetology*. 2012;11:97.
101. Villacorta H, Bortolotto LA, Arteaga E, Mady C. Aortic distensibility measured by pulse-wave velocity is not modified in patients with Chagas' disease. *Journal of negative results in biomedicine*. 2006;5:9.
102. Mosley WJ, 2nd, Greenland P, Garside DB, Lloyd-Jones DM. Predictive utility of pulse pressure and other blood pressure measures for cardiovascular outcomes. *Hypertension*. 2007;49(6):1256 -64.
103. Smith D, Craige E. Mechanism of the dicrotic pulse. *British heart journal*. 1986;56(6):531 -4.
104. Tartiere JM, Logeart D, Safar ME, Cohen-Solal A. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *Journal of human hypertension*. 2006;20(3):213 -9.
105. Flynn MG, Barter CE, Nosworthy JC, Pretto JJ, Rochford PD, Pierce RJ. Threshold pressure training, breathing pattern, and exercise performance in chronic airflow obstruction. *Chest*. 1989;95(3):535 -40.
106. Kuvin JT, Sidhu M, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Karas RH. Pulse pressure and peripheral arterial vasoreactivity. *Journal of human hypertension*. 2005;19(6):501 -2.

107. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2011;18(6):775 -89.
108. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481 -8.
109. Russo C, Jin Z, Takei Y, Hasegawa T, Koshaka S, Palmieri V, et al. Arterial wave reflection and subclinical left ventricular systolic dysfunction. *Journal of hypertension*. 2011;29(3):574 -82.

9. ANEXOS:

9.1. Aprovação pelo Comitê de Ética

31071918 (Eleiane)
-o Khris

Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA

TÍTULO DO PROJETO: EFEITO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOSA TRANSCUTÂNEA GANGLIONAR NA PRESSÃO ARTERIAL CENTRAL DE JOVENS SAUDÁVEIS.

ESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marianne Lucena da Silva

OBJETO CEP-FM N.º 071/2011

DATA DO PARECER: 29/11/2011

GRUPO E ÁREA TEMÁTICA: grupo III

OBJETIVOS DO PROJETO: testar a hipótese de que a TENS (estimulação elétrica nervosa transcutânea) reduz a vasoconstrição reflexa pós-exercício melhorando a rigidez arterial em pacientes com insuficiência cardíaca

RESUMÃO DO PROJETO: A rigidez arterial é uma variável preditora de morbimortalidade e um marcador de lesão vascular. Sua avaliação não invasiva por tonometria radial e análise do índice de reflexão permite identificar os pacientes expostos a um maior risco cardiovascular e piora da qualidade de vida. Estudos têm mostrado que a aplicação da corrente elétrica de baixa frequência conhecida na forma de estimulação elétrica transcutânea (TENS) tem impacto sobre a rigidez arterial e vasodilatação local. Entretanto, ainda é desconhecido o efeito da TENS sobre a rigidez arterial após exercício máximo em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). O estudo está projetado para analisar a eficácia do TENS sobre a rigidez arterial. Nesse sentido, serão selecionados 70 indivíduos saudáveis. Será randomizado a intervenção TENS ou placebo antes do exercício máximo. Antes da aplicação da TENS todos os indivíduos serão submetidos a tonometria de aplanação, um método não invasivo que determina a pressão na aorta. O TENS será aplicado na coluna vertebral dos indivíduos do grupo de intervenção durante 30 min. O mesmo procedimento será realizado no grupo controle, porém, evitando o mecanismo de geração da corrente elétrica). Os pacientes serão submetidos à avaliação de capacidade muscular inspiratória máxima, teste cardiopulmonar incremental, e tonometria de aplanação antes e após a aplicação da TENS. Os valores dessas variáveis com e sem o uso da TENS serão comparados estatisticamente para testar a hipótese do estudo.

TENS DE IDENTIFICAÇÃO

Final: Adequado Inadequado

Intérpretes:

Informações: Adequado Inadequado

Intérpretes: Os pesquisadores têm experiência comprovada para desenvolvimento do projeto.

⇒ Outros comentários sobre cronograma e orçamento:

13 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Não informado

Adequadas

Ausentes

Comentários:

14 - COMENTÁRIOS FINAIS SOBRE O PROJETO: O projeto tem uma hipótese clara e aplica métodos adequados para testar a hipótese. Projeto interessante e bem escrito. Porém, uma preocupação do CEPFM é em relação ao acompanhamento dos pacientes que irão se submeter ao exercício máximo. Haverá um médico na equipe caso algum participante tenha complicações durante o exercício máximo?

Recomendo aprovar o projeto condicionado ao esclarecimento dos itens acima

15 - RECOMENDAÇÃO:

Aprovar

Reencaminhar aos autores

Não aprovar


Prof. Elaine Maria de Oliveira Alves
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina-UNB

9.2. *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:*

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

TÍTULO: EFEITO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOSA TRANSCUTÂNEA GANGLIONAR CORRELACIONADA COM A PRESSÃO ARTERIAL CENTRAL E O CONSUMO DE OXIGÊNIO EM HOMENS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ENTRE 40 A 70 ANOS

INTRODUÇÃO

Este termo de consentimento livre e esclarecido descreve finalidades, procedimentos, benefícios, desconfortos e precauções relativos ao estudo.

Leve o tempo que for necessário para fazer todas as perguntas que você queira. O médico ou algum integrante da equipe do estudo lhe explicará todas as palavras ou informações que não estejam claras para você.

NATUREZA E FINALIDADE DO ESTUDO

Você está sendo convidado a participar de um estudo que envolve aplicação de uma pequena corrente elétrica muito utilizada na fisioterapia. Será realizado na Faculdade de Educação Física, prevendo a inclusão de no mínimo 10 indivíduos com insuficiência cardíaca.

Para esse estudo usaremos a aplicação de uma corrente elétrica muito utilizada para diminuição de dor e desconfortos musculares. Funciona como se o senhor(a) recebesse pequenos “choques” na região do pescoço que fazem sentir um leve formigamento.

A finalidade deste estudo para o qual você está sendo convidado a participar é verificar se após a aplicação desta pequena corrente melhora a circulação do sangue nos músculos em homens saudáveis.

PROCEDIMENTO DO ESTUDO E TRATAMENTO

Seu médico ou membro da equipe deste estudo discutirá o propósito e os procedimentos com você e perguntará se está interessado em participar. Caso você esteja interessado, deverá ser submetido aos seguintes procedimentos:

Você será submetido a um breve exame antropométrico e perguntas sobre comorbidades e atividade física. O exame antropométrico consistirá em verificar a sua altura e peso.

Em seguida será realizada uma avaliação no equipamento de tonometria de aplanção, método não invasivo para verificar pressão arterial central.

Logo, será posto em dias distintos correntes de eletroestimulação em que uma a sensação de percepção será baixa e a outra será mais intensa, porém não dolorosa.

E será submetido a uma avaliação ergométrica em que o indivíduo terá que correr até o seu máximo.

O tempo de sua participação no estudo será de aproximadamente 30 dias.

RISCOS E BENEFÍCIOS

Normalmente, o TENS é bem tolerado, além disso, após o uso desta corrente o Sr.(a) será convidado a responder um questionário sobre que sintomas o Sr.(a) sentiu. É importante relatar

que os efeitos podem ser manifestados de forma diferente para cada indivíduo. O médico fará um acompanhamento de quaisquer efeitos adversos durante o estudo.

Você deverá imediatamente avisar o médico se apresentar qualquer evento anormal ou inesperado ocorra, ou se você for internado (a) em hospital qualquer que seja o motivo. Caso ocorra qualquer sintoma decorrente da participação no estudo, o médico responsável fornecerá tratamento adequado.

A corrente elétrica administrada durante o estudo pode ou não representar um benefício pessoal adicional para você, mas as informações coletadas a partir do estudo fornecerão dados importantes sobre a capacidade da corrente utilizada em melhorar ou diminuir a sensação de cansaço em paciente com insuficiência cardíaca.

PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Sua participação neste estudo é estritamente voluntária. A recusa em participar não implicará em nenhuma penalidade (punição), perda de benefícios ou diminuição na qualidade de atendimento médico. Caso surjam novas informações que possam afetar sua disposição em continuar nesta pesquisa, elas lhe serão fornecidas.

CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO E COMPENSAÇÃO.

Você não terá qualquer despesa com os exames requeridos pelo estudo. Portanto, sua participação neste estudo não terá nenhum custo adicional para você. No entanto, sua participação neste estudo não será remunerada.

DESISTÊNCIA DO ESTUDO

Você poderá se retirar deste estudo em qualquer momento, sem necessidade de explicar o motivo sem que você seja punido(a) por isso. Caso isso ocorra, você deve contatar os membros da equipe deste estudo. Além disso, você não perderá os benefícios aos quais possa ter direito. É muito importante para a interpretação deste estudo, que seu médico possa relatar seu estado de saúde por ocasião do término do estudo, e que você permita que estas informações sejam coletadas através de meios apropriados. Se o médico achar que é melhor para você interromper sua participação neste estudo, ou se você não seguir as instruções do seu médico, você será excluído (a) do estudo, independente da sua aceitação. Nos casos de ocorrência de um efeito colateral ou de uma condição clínica que possa colocá-lo (a) sob-risco, a interrupção poderá ser feita imediatamente pelo seu médico. Em qualquer um dos casos você será notificado. A desistência deste estudo, por qualquer motivo, não afetará em hipótese alguma a qualidade de tratamento médico que virá receber.

CONFIDENCIALIDADE

Os pesquisadores do estudo irão coletar as informações requeridas para este estudo a seu respeito. Em todos estes registros um código substituirá seu nome. Estas informações coletadas durante a pesquisa serão mantidas de forma confidencial e usadas em publicações médicas, porém seu nome não será revelado. Este estudo respeitará todas as Resoluções e Leis Brasileiras aplicáveis a esta pesquisa, garantindo sigilo e assegurando a sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos nesta pesquisa.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Os investigadores Marianne Lucena da Silva, (61) 84973989, e/ou Gerson Cipriano Jr. (61) 78135534, responderão todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação nesse estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante desse estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa desta Instituição. Uma cópia desse termo será entregue a você.

O abaixo assinado e identificado, sob a responsabilidade do médico que assina este documento declara ter recebido uma explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a qual se submete de livre e espontânea vontade, reconhecendo que:

1º - Foram explicadas as justificativas e os objetivos da pesquisa.

2º - Foram explicados os procedimentos que serão utilizados, incluindo os que ainda são experimentais. Junto a outros procedimentos ou testes que se fizerem necessários.

3º - Foram descritos os desconfortos e riscos esperados.

Os procedimentos a serem executados poderão apresentar os seguintes efeitos:

Durante os testes e/ou exames, cansaço, falta de ar e tontura, dor de cabeça ou dor no peito, formigamento ou dor nas pernas e pés.

Caso venha sentir algum desses sintomas, acima relacionado, devo informar prontamente ao pesquisador responsável.

4º - Foi dada garantia de receber resposta a toda pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, e outros assuntos relacionados com a pesquisa.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, sobre os direitos como participante do mesmo ou se pensar que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar médica fisioterapeuta Marianne Lucena da Silva, telefone (61) 84973989, e/ou fisioterapeuta Gerson Cipriano Jr. (61) 78135534.

5º - Foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do Estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu cuidado e tratamento.

6º - Foi dada a garantia de não ser identificado e de ser mantido o caráter confidencial de informação em relação à minha privacidade.

7º - Foi assumido o compromisso de proporcionar-me informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha privacidade.

8º - Assino o presente documento, em duas vias de igual teor, ficando uma em minha posse.

A minha assinatura neste Consentimento Livre e Esclarecido dará autorização ao pesquisador do estudo, ao Comitê de Ética, e a organização governamental de saúde de utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha privacidade.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos do estudo a que serei submetido(a), os possíveis riscos e desconfortos, e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação nesse estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar desse estudo clínico.

Nome do paciente _____ RG:

Assinatura do paciente _____

Data ___ / ___ / ___

Nome do investigador _____ RG:

Assinatura do investigador _____

Data ___ / ___ / ___

9.3. Ficha de Avaliação Clínica

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DATA: __/__/__

Nome: _____

Nº PCT : _____ SEXO : () FEM () MASC DN: __/__/__

• **HISTÓRIA CLÍNICA:**

IC CF NYHA	I	1	
	II	2	
	III	3	
ANGINA	Típica	2	
	Atípica	3	
	Não – Anginosa	1	
	Ausente	0	
DIABETES	Sim = 1	Não = 0	
DISLIPIDEMIA	Sim = 1	Não = 0	
HIPERTENSÃO	Sim = 1	Não = 0	
TABAGISMO	Sim = 1	Não = 0	
HF + de DAC	Sim = 1	Não = 0	
OBESIDADE	Sim = 1	Não = 0	

• **ANTECEDENTES CARDIOLÓGICOS:**

() Angina	() Cardiopatia Isquêmica	() IAM
() Arritmia	() DPOC	() Miocardiopatia
() AVC	() Febre Reumática	() Síncope
() Cansaço	() ICC	() Sopro /Asma
() Chagas	() Insuficiência Mitral e Aórtica	() Outros

• **PROCEDIMENTOS REALIZADOS:**

() Angioplastia	() Transplante
() Cateterismo	() PO drenagem pericárdica
() Check- Up	() Pré Operatório
() Marca-passo	() Revascularização

() Troca de Válvula Biológica / metálica	() Outros
--	------------

• **MEDICAÇÕES:**

Classe	Medicamento	Posologia
() IECA / AT1		
() Betabloqueador		
() Espironolactona		
() Diurético		
() Digital		
() Antiarrítmico		
() Antiagregante		
() Anticoagulante		
() Estatina		

OUTRAS MEDICAÇÕES : _____

• **EXAME FÍSICO:**

Peso: _____ Kg **Altura:** _____ cm **CA:** _____ cm **CQ:** _____ cm

FC repouso: _____ bpm **PA repouso:** _____ X _____ mmHg

ACV: () Normal () Alterado _____

AR: () Normal () Alterado _____

ABD: () Normal () Alterado _____

EXT: () Normal () Alterado _____

OSTEOARTICULAR: () Normal () Alterado _____

• **ELETROCARDIOGRAMA:**

() Normal () Alterado _____

• **ECOCARDIOGRAMA:**

AO: _____ AE: _____ S: _____ PP: _____

VE: _____ X _____ FE: _____

Função sistólica: _____

Função diastólica: _____

Valvas: _____

Outros:

• **OUTROS EXAMES:**

9.4. *Planilha de Dados Excel Pacientes Chagásicos:*

Prontuário	DATA DO EXAME	Tempo de Diagnóstico (anos)	ICC CF	Idade	Sexo
242480	12/11/2011	5	II	52	M
320767	12/11/2011	5	II	58	M
269700	15/11/2011	2	III	44	M
327435	12/11/2011	5	III	33	M
261752	15/11/2011	2	II	49	M
298138	08/08/2011	20	II	62	M
244733	08/08/2011	8	II	70	M
209345	08/08/2011	5	II	44	M
241130	08/08/2011	13	II	45	M
241969	08/08/2011	8	II	44	M

Peso	Altura	SC	IMC	Tipo de MCD	Angina
90	173	2,04	30,07	1	0
64	168	1,73	22,68	1	0
72	169	1,82	25,21	1	0
61	168	1,69	21,61	1	0
67	170	1,78	23,18	1	0
68	173	1,81	22,72	1	0
54	156	1,52	22,19	1	0
53	154	1,50	22,35	1	0
85	178	2,03	26,83	1	0
88	176	2,05	28,41	1	0

HAS	DM	DLP	Tabagismo	HF + DAC	Obesidade
1	1	2	2	2	1
2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2
2	2	2	1	2	2
2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2
1	2	1	2	2	2
2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2
2	2	1	2	2	2

Bloqueador	IECA / IAT1	Espirinolactona	Digoxina	Furosemida	Estatina	Ivabradina	MCP	CDI
1	1	1	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	2	2	1	2
1	1	1	1	1	2	2	1	2
1	1	1	1	1	2	2	2	1
1	1	1	1	1	2	2	2	2
1	1	1	2	2	2	2	2	2
1	1	1	2	1	2	2	2	2
1	1	2	2	2	2	2	2	1
1	1	1	2	1	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	2	2	1

Ritmo	PAS	PAD	FC	FE (Teicholz)	FE (Simpson)	Massa VE (G)	Massa VE/SC
1	101	61	65	24	29	222,00	108,86
3	98	56	61	20	26	617,00	357,23
3	92	61	60	29	30	327,00	179,31
3	95	60	60	16	21	213	125,86
1	113	56	48	33	32	305,00	171,70
1	69	33	47	34	35	195,00	107,71
1	132	56	71	34	33	323,00	212,11
1	127	78	87	26	31	238,00	159,02
1	89	60	67	23	23	275,00	135,34
1	116	80	76	30	29	243,00	118,81

Volume AE 4/2 CH (ml)	VA/SC	DDFVE (mm)	DSFVE (mm)	SEPTO	PAREDE P
51,5	25,25	68	60	9	6
75,5	43,71	99	90	9	11
92,5	50,72	73	62	11	8
70,5	41,66	63	58	9	8
59,5	33,50	73	62	9	8
47	25,96	61	51	1	7
113	74,21	78	64	9	8
40,5	27,06	66	58	9	7
79,5	39,12	80	71	9	5
64,5	31,54	71	61	8	6

E cm/s	A cm/s	E/A	E/e'	DDFVD (mm)	S VD cm/s
68	50	1,36	8,61	27	15
104	111	0,94	28,89	32	11,4
58	28	2,07	11,72	39	7,7
65	31	2,10	8,39	37	6
48	73	0,66	8,97	21	10,9
47	61	0,77	10,56	26	11,6
86	84	1,02	15,64	33	11,7
67	63	1,06	9,12	26	9,9
61	62	0,98	10,89	30	11,6
48	50	0,96	7,93	23	10,3

PAS pCH1	DV	PAD pCH1	DV	PP Pch1	DV	FC Pch1	DV
112	4,00	61	0,58	51	4,04	68	1,15
91	6,00	48	0,58	43	5,51	76	1,53
91	1,00	52	1,73	39	2,00	60	0,00
86	2,08	42	1,15	44	1,00	60	0,58
102	3,21	45	0,58	56	3,79	52	0,58
84	1,15	48	0,00	36	1,15	46	0,00
122	3,61	54	2,08	68	4,16	68	1,73
120	2,52	68	3,79	51	6,11	67	0,00
90	3,06	52	1,00	38	3,51	64	0,00
89	3,46	49	0,58	40	2,89	69	0,00

AI pch1%	DV	AI75 pch1%	DV	PAS1 pch1	DV	PAS2 pch1	DV	SD pch1	DV
63	0,58	59	0,58	112	4,00	93	2,00	2,80	0,50
69	4,04	71	4,36	91	6,00	78	3,06	2,73	2,40
88	2,08	82	2,08	90	1,00	86	1,00	1,20	0,26
46	0,58	40	0,58	86	2,08	63	1,53	2,63	0,49
85	12,53	75	12,50	101	3,06	93	9,54	3,63	0,97
104	10,12	92	10,12	82	2,52	83	1,00	3,40	1,59
93	17,39	90	16,44	119	8,74	113	4,62	2,80	2,77
94	0,58	90	0,58	120	2,52	116	2,52	2,37	0,91
94	1,73	90	1,53	89	3,06	86	3,21	1,93	0,45
70	20,78	67	21,36	88	2,31	77	10,39	3,63	4,39

9.5. Planilha de Dados Excel Pacientes Isquêmicos

Prontuário	DATA DO EXAME	Tempo de Diagnóstico (anos)	ICC CF	Idade	Sexo
283268	07/10/2011	1	II	42	M
283238	14/11/2011	1	II	46	M
216234	14/11/2011	5	II	58	M
229115	09/08/2011	3	II	61	M
260136	09/08/2011	2	II	60	M
292769	10/08/2011	1	II	57	M
305987	09/08/2011	17	II	68	M
311990	09/08/2011	1	II	57	M
265639	09/08/2011	2	II	45	M
299465	09/08/2011	1	II	71	M
332785	09/08/2011	3	II	57	M

Peso	Altura	SC	IMC	Tipo de MCD	Angina
85	164	1,91	31,60	2	0
65,7	170	1,76	22,73	2	0
84	163	1,90	31,62	2	0
88	178	2,06	27,77	2	0
68	165	1,75	24,98	2	0
67	168	1,76	23,74	2	0
76	168	1,86	26,93	2	0
64	167	1,72	22,95	2	0
67	161	1,71	25,85	2	0
64	159	1,66	25,32	2	0
78	160	1,81	30,47	2	0

HAS	DM	DLP	Tabagismo	HF + DAC	Obesidade
1	1	1	1	2	1
1	2	1	1	1	2
1	1	1	2	1	2
1	1	1	1	2	2
2	2	1	1	2	2
1	2	1	2	2	2
1	2	1	2	2	2
1	2	1	2	2	2
2	2	1	1	2	2
1	2	1	2	2	2
1	2	1	1	2	1

Bloqueador	IECA / IAT1	Espironolactona	Digoxina	Furosemida	Estatina	Ivabradina	MCP	CDI
1	1	1	2	1	1	1	2	2
1	1	1	1	1	1	2	2	2
1	1	1	2	2	1	2	2	2
1	1	1	2	1	1	2	2	2
1	1	1	2	1	1	2	2	2
1	1	1	2	1	1	2	2	2
1	1	1	2	2	1	2	2	2
1	1	1	2	2	1	2	2	2
1	1	1	2	2	1	2	2	2
1	1	1	2	2	1	2	2	2
1	1	1	2	2	1	2	2	2

Ritmo	PAS	PAD	FC	FE (Teicholz)	FE (Simpson)	Massa VE (G)	Massa VE/SC
1	90	47	55	17	20	188,00	98,18
1	113	66	76	36	32	174,00	98,78
1	142	88	72	30	34	259,00	136,55
1	122	48	67	19	35	243,00	117,84
1	81	45	73	31	25	155,00	88,61
1	93	57	90	33	20	205,00	116,40
1	145	81	73	40	34	164,00	88,26
1	110	60	80	22	33	193,00	112,23
1	94	54	76	34	23	184,00	107,75
1	81	66	55	42	35	171,00	103,04
1	145	90	62	60	49	136	74,99823

Volume AE 4/2 CH (ml)	VA/SC	DDFVE (mm)	DSFVE (mm)	SEPTO	PAREDE P
77,5	40,47	67	56	5	8
48	27,25	60	50	6	8
54,5	28,73	64	55	5	7
79,5	38,55	67	61	8	9
69	39,45	68	57	5	7
66	37,48	75	65	5	8
38,5	20,72	55	44	8	8
43	25,00	54	49	10	9
33	19,33	61	51	6	9
21	12,65	55	43	8	9
48,5	26,74569	55	37	6	8

E cm/s	A cm/s	E/A	E/e'	DDFVD (mm)	S VD cm/s
112	37	3,03	14	20	9,4
66	63	1,05	7	28	13,8
52	105	0,50	7	31	12,9
77	57	1,35	14	28	9,4
101	22	4,59	40	41	6,1
138	48	2,88	21	29	9,4
58	61	0,95	9	21	9,2
71	96	0,74	8	22	8
74	96	0,77	10	28	11,6
43	65	0,66	8	24	8
97	45	2,155556	14,92308	27	9,6

PAS pisq2	DV	PAD pisq2	DV	PP pisq2	DV	FC pisq2	DV
95	1,53	59	1,73	36	3,21	64	1,53
109	2,31	74	2,52	35	3,61	75	4,51
112	4,93	59	4,58	53	5,69	63	1,00
130	0,58	75	2,52	54	2,52	63	0,58
102	27,73	77	38,73	25	11,02	59	0,58
103	0,58	68	1,15	35	1,00	88	1,00
143	0,58	75	0,58	68	1,00	81	0,58
108	3,06	57	1,00	51	2,08	69	1,53
96	1,15	58	3,51	37	2,52	75	3,06
130	5,00	73	2,08	57	6,66	52	1,15
135	1,53	84	2,00	51	2,08	64	1,15

Ai pisq2 %	DV	Ai75 pisq2 %	DV	PAS1 pisq2	DV	PAS2 pisq2	DV	SD pisq2	DV
103	2,08	97	2,52	94	1,15	95	2,08	2,20	0,26
81	1,53	80	2,00	109	2,31	102	1,53	2,87	0,38
76	2,65	72	2,08	112	4,36	99	5,13	2,63	1,37
84	3,51	79	4,04	130	0,58	121	1,73	1,53	0,23
97	11,27	90	12,74	98	20,81	94	18,50	1,10	0,17
100	2,65	105	2,65	101	0,58	102	0,58	2,83	1,96
100	25,12	98	20,26	143	1,00	124	0,58	1,53	0,38
87	7,09	85	7,09	107	1,53	100	5,03	5,33	4,41
87	11,93	88	12,17	95	2,52	90	2,08	2,97	1,03
103	2,00	94	1,00	126	4,04	127	5,03	3,67	2,16
109	4,16	105	3,61	130	2,08	134	1,53	2,80	2,43

9.6. Planilha de Dados Excel Indivíduos Saudáveis

Iniciais	DATA DO EXAME	Idade	Sexo	Peso	Altura	SC	IMC
APS	15/11/2011	55	M	74	163	1,80	27,85
FGRC	15/11/2011	52	M	89	175	2,05	29,06
JCB	12/11/2011	53	M	72	168	1,82	25,51
JJJ	15/11/2011	61	M	75	175	1,90	24,49
LLL	15/11/2011	53	M	60	168	1,68	21,26
NMC	14/11/2011	42	M	82,8	180	2,03	25,56
ROP	12/11/2011	62	M	69	162	1,74	26,29
SM	12/11/2011	58	M	74,7	168	1,84	26,47
VPF	15/11/2011	59	M	83	175	1,99	27,10
WMM	15/11/2011	45	M	94	186	2,19	27,17

Tipo de MCD	Angina	HAS	DM	DLP	Tabagismo	HF + DAC	Obesidade
4	0	2	2	2	2	2	2
4	0	2	2	2	2	2	2
4	0	2	2	2	2	2	2
4	0	2	2	2	2	2	2
4	0	2	2	2	2	2	2
4	0	2	2	2	2	2	2
4	0	2	2	2	2	2	2
4	0	2	2	2	2	2	2
4	0	2	2	2	2	2	2
4	0	2	2	2	2	2	2

Bloqueador	IECA / IAT1	Espironolactona	Digoxina	Furosemida	Estatina	Ivabradina	MCP / CDI
2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2

Ritmo	PAS	PAD	FC	FE (Teicholz)	FE (Simpson)	Massa VE (G)	Massa VE/SC
1	98	52	60	66	60	119	66,21
1	135	76	88	70	77	136	66,45
1	109	71	65	59	61	129	71,04
1	128	76	60	58	58	133	69,89
1	104	64	65	72	56	88	52,37
1	140	85	68	68	64	161	79,47
1	105	70	65	74	65	146	84,06
1	106	66	72	63	65	141	76,44
1	114	82	65	59	59	118	59,39
1	100	57	65	64	66	134	61,20

Volume AE 4/2 CH (ml)	VA/SC	DDFVE (mm)	DSFVE (mm)	SEPTO	PAREDE P
36	20,03	45	29	8	8
31	15,15	49	30	8	9
26	14,32	46	32	9	9
32	16,81	47	32	8	8
27	16,07	43	26	8	6
29,5	14,56	50	31	9	9
31	17,85	49	28	9	8
30	16,26	49	32	8	9
29	14,60	45	31	7	9
49	22,38	49	31	9	8

E cm/s	A cm/s	E/A	E/e'	DDFVD (mm)	S VD cm/s
67	51	1,31	6,54	28	11,1
85	63	1,35	7,05	23	15
75	83	0,90	7,94	24	13,5
57	76	0,75	6,48	27	12,1
57	43	1,33	5,73	26	10,4
78	68	1,15	7,43	26	14,7
69	72	0,96	6,36	25	12,4
90	61	1,48	7,50	28	13,2
55	63	0,87	5,39	25	12,2
63	39	1,62	4,92	28	13,4

PAS psau1	DV	PAD psau1	DV	PP psau1	DV	FC psau1	DV
125	3,06	71	1,00	54	2,89	64	0,00
119	4,58	79	4,36	40	2,65	74	4,93
134	3,06	87	2,00	47	3,06	77	1,00
133	6,03	86	3,21	47	3,46	67	3,06
128	7,00	90	15,72	48	1,00	73	1,53
127	1,00	74	2,65	53	1,73	85	1,53
95	4,00	54	1,53	41	5,51	67	2,08
122	2,08	66	1,53	57	3,21	78	1,53
99	1,73	58	1,15	41	0,58	63	0,58
114	1,53	61	2,00	53	3,51	62	2,89

Ai psau1	DV	AI75 psau1	DV	PAS1 psau1	DV	PAS2 psau1	DV	SD psau1	DV
90	1,73	86	1,00	124	3,61	119	2,00	2,20	1,08
76	11,85	75	11,02	118	4,51	109	2,08	5,07	0,15
80	2,00	81	2,31	133	3,51	124	2,65	2,03	0,23
102	5,20	100	6,08	129	5,00	130	6,56	4,47	4,55
95	1,00	95	0,58	128	7,00	125	6,81	4,33	1,15
49	3,51	52	3,51	127	1,00	99	1,53	4,67	0,55
97	1,53	94	2,00	94	3,51	93	4,00	1,90	0,44
70	2,08	71	2,31	122	1,73	105	1,53	3,23	1,04
75	5,03	70	5,51	99	1,73	89	2,31	3,77	1,83
69	4,04	64	5,00	113	1,00	97	2,00	4,40	2,05

9.7. Artigo Científico

Applanation Tonometry Differences in Patients with Chagas and Ischemic Heart Failure

Alexandra CGB Lima^{a,b}, Marianne L da Silva^b, Vinicius ZM da Silva^b, Luiz T Giollo Jr^c, Maria EB Otto^a, Gaspar R. Chiappa^d, José F. Vilela-Martin^c, Ana Paula XO Silva^b, Ross Arena^e, Gerson Cipriano Jr^b

^aHeart Institute of Distrito Federal – BR; ^bUniversity of Brasilia – BR; ^cMedical School of São José do Rio Preto, BR; ^dExercise Pathophysiology Research Laboratory and Cardiology Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, BR; ^eUniversity of Illinois Chicago, College of Applied Health Sciences, Department of Physical Therapy, Chicago, IL - USA.

Key Words: Ischemic Cardiomyopathy, Chagas Cardiomyopathy; Heart Failure; Endotelial Function; Applanation Tonometry.

Funding Support: DPP - University of Brasilia, CNPq - National Counsel of Technological and Scientific Development

Conflicts: None

Word Count: 1428

Address for Correspondence:

Gerson Cipriano Jr, PhD.
Ceilândia Faculty - University of Brasilia
QNN 14 Area Especial - Ceilândia Sul
Brasília - DF – Brazil - ZIP 72220-140
Phone: +55 61 3107-8401 / 3107-8416

Abstract

Background: Heart failure (HF) is an important cause of hospitalization and mortality. The best comprehension of different pathophysiological mechanisms can lead to better identification of critically ill patients. **Objective:** Compare aplanation tonometry (AT) measurements in patients with ischemic and Chagas HF. **Methods:** and Third-two male subjects, 11 ischemic HF, 10 Chagas HF, and 11 healthy controls matched by age and body mass index were included in this analysis. Pharmacological management prior to initiation of the study was maintained and both clinical and echocardiographic evaluations were made. The radial artery pulse wave was measured non-invasively using an AT. **Results:** Ischemic HF and Chagas HF patients demonstrated biventricular systolic dysfunction and diastolic dysfunction compared to the healthy group. Chagas's patients had higher ventricular diameters and left atrial volume, associated with lower systolic radial and central systolic blood pressure, which would be related to greater ventricular remodeling and hemodynamic compromise. The ischemic patients demonstrated an augmentation index (IAX) higher, associated with the classic cardiovascular risk factors, which contribute to inflammatory vascular disease. **Conclusion:** In conclusion, key AT differences were observed in patients with ischemic and Chagas HF groups. Our findings indicate patients with Chagas and ischemic HF present with unique pathophysiologic mechanisms.

Word Count: 199

Introduction

Cardiovascular disease is the result of a complex interaction of several key modifiable and non-modifiable risk factors, contributing to, among other things, deleterious cellular alterations in the arterial wall(13, 14, 108).

Heart failure secondary to Chagas disease is endemic throughout South America, and is also non-endemic in countries such as Spain and the United States(4). Chronically, Chagas is a progressive fibrosing inflammatory cardiomyopathy that results in permanent heart damage. This muscle damage leads to dilation, cardiac dysrhythmia, and ultimately HF, which is a leading cause of death in these patients(16).

Applanation tonometry (AT) accurately reflects arterial stiffness and has demonstrated a strong correlation with ventricular-vascular coupling(86, 87). Increased arterial stiffness and wave reflection have been reported in patients with systolic and diastolic HF(86, 109) To our knowledge, AT has not been assessed in patients with Chagas HF.

Aims

The aim of the present study was to compare AT measurements in patients with ischemic and Chagas HF. We hypothesize increased peripheral pulse pressure (PP_p) and decreased central systolic blood pressure (CSP) are uniquely associated with left ventricular dysfunction, while a higher augmentation index (A_i) is associated with arterial stiffness.

Materials and Methods

Patients with HF were referred to the Heart Institute of the Federal District in Brasilia, Brazil. A diagnosis of Chagas disease was confirmed by serologic testing. Both HF groups were receiving stable pharmacological management prior to initiation of the study. Inclusion criteria consisted of a diagnosis of HF and evidence of left ventricular (LV) dysfunction by echocardiography and Doppler flow measurements were performed using a Sonos 5500 device (Hewlett – Packard, Andover, USA)(55). Any subject with a previous diagnosis of moderate to severe chronic obstructive

pulmonary disease was excluded from this study. All subjects provided informed written consent, and the study was approved by the Ethics Committee.

The radial artery pulse wave was measured non-invasively using an applanation tonometer (HEM – 900AI, Omron HealthCare Co., Ltd., Kyoto, Japan). Peaks of inflection points or peaks that corresponded to first systolic blood pressure (SBP1) and second systolic blood pressure (SBP2) were obtained by multidimensional derivatives of the original pulse waveforms. As an index of wave reflection, A_i was defined as the ratio of the height (SBP2/SBP1) of the late systolic shoulder peak (P2) to that of the early systolic peak/shoulder (P1). The PP_p was measured simultaneously on the right arm with an oscilometer device suitably coupled to the applanation tonometer. PP_p was calculated as the difference between peripheral systolic blood pressure (SBP_p) and diastolic blood pressure (DBP_p). SBP2, used to reflect the CSP index, was automatically estimated using a linear equation: $SBP2 = r \cdot A_i \times (SBP - DBP) + DBP$, in which SBP and DBP were measured by peripheral blood pressure (21, 23, 79).

A statistical software package (SPSS 19.0, Chicago, IL) was used to perform all analyses. An a-prior analysis for this study revealed 9 subjects in each group were needed to achieve 80% power ($\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.20$). One way analysis of variance (ANOVA) assessed differences in continuous variables between subjects in each group. Post hoc analysis was performed by the Turkey test. The significance of baseline differences for non-continuous data was determined by the chi square test and Fisher's exact test, as appropriate. A p-value < 0.05 was considered statistically significant for all tests.

Results

Third-two male subjects, 11 diagnosed with ischemic HF, 10 with Chagas HF, and 11 healthy controls matched by age and body mass index were included in this analysis. The HF groups were similar with respect to functional classification (NYHA class) and medication used, although the prevalence of cardiovascular risk factors was higher in the ischemic HF group. While LV ejection fraction was similar, the Chagas HF group demonstrated a higher E/e' , E/a' , and LV mass (**Table 1**).

Table 1: General Characteristics of Population

Variables	Control (n=11)	IHF (n=11)	CHF (n=10)	P value
Age (years)	54 ± 6,47	57 ± 9,11	50 ± 10,72	0,29
BMI (Kg.m ⁻²)	25,76 ± 2,27	26,72 ± 3,28	24,93 ± 2,95	0,21
<u>NYHA</u>				
NYHA II	-	11 (100%)	8 (80%)	0,13
NYHA III	-	0 (0%)	2 (20%)	0,13
<u>Risk Factors</u>				
Hypertension	0 (0%)	9 (81%) ^{*‡}	2 (20%) [∞]	0,010
Diabetes Mellitus	0 (0%)	3 (27%) ^{*‡}	1 (10%) [∞]	0,31
Dyslipidemia	0 (0%)	11 (100%) ^{*‡}	2 (20%) [∞]	0,0002
Smokers	0 (0%)	6 (54%) ^{*‡}	1 (1%) [∞]	0,030
<u>Medications</u>				
ACE	0 (0%)	11 (100%) [*]	10 (100%) [∞]	<0,001
Beta-Blocker	0 (0%)	11 (100%) [*]	10 (100%) [∞]	<0,001
Spironolactone	0 (0%)	11 (100%) [*]	9 (100%) [∞]	<0,001
Furosemide	0 (0%)	5 (45%) ^{*‡}	7 (70%) [∞]	<0,001
Digoxin	0 (0%)	1 (9%) ^{*‡}	5 (50%) [∞]	<0,001
Statin	0 (0%)	11 (100%) ^{*‡}	1 (10%) [∞]	<0,001
Ivabradin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<u>Dispositive</u>				
Pacemaker	0 (0%)	0 (0%)	7 (70%)	
ICD	0 (0%)	0 (0%)	3 (30%)	
Sinusal Rhythm	11 (100%)	11 (100%) ^{*‡}	7 (70%) [∞]	<0,001
<u>Echocardiography</u>				
LV Mass VE (g/m ²)	67,8 ± 10,38	103,9 ± 16,95 ^{*‡}	167,6 ± 74,81 [∞]	< 0,0001
LVEF (%)	80,09 ± 1,42	31,84 ± 8,26 [*]	30,60 ± 10,53 [∞]	< 0,0001
E/e' ratio	6,29 ± 1,22	13,90 ± 9,67 [*]	11,07 ± 6,32 [∞]	< 0,0001
E/a' ratio	1,13 ± 0,29	1,69 ± 0,30 [*]	1,19 ± 0,50 [∞]	0,0097

Legends: BMI = Body mass Index; ACE = Angiotensin Conversion Enzyme Antagonist; ICD = implantable Cardioverter Defibrillator; LV = left ventricular; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction. * = significant difference between IHF and Control Groups; ‡ = Significant difference between IHF and CHF groups; ∞ = Significant differences between CHF and Control Groups.

Compared to the ischemic HF and control groups, the Chagas HF group demonstrated lower values for SBP_p and CSP. Moreover, the Ai was similar in the Chagas HF and control groups but significantly higher in the ischemic HF group (Table 2).

Table 2: Applanation Tonometry Measurements.

Variables	Control (m ± sd)	Ischemic HF (m ± sd)	Chagas HF (m ± sd)	P value
SBP _p	118 ± 12,44	113 ± 16,59*	97 ± 14,23 [∞]	0,010
CSP	108 ± 13,97	108 ± 15,29	88 ± 10,10 [∞]	0,0074
PP _p	48 ± 5,75	45 ± 14,77	46 ± 9,95	0,70
Ai	80,27 ± 15,23	93,36 ± 10,74*	80,60 ± 17,91 [≠]	0,049
DBP _p	70,18 ± 9,51	63,82 ± 16,73	60,10 ± 12,92	0,242

Legends: SBP_p = Peripheral Systolic Blood Pressure; CSP = Central Systolic Blood Pressure; PP_p = Peripheral Pulse Pressure; Ai = Augmentation index; DBP_p = Peripheral Diastolic Blood Pressure. * = significant difference between ischemic HF and control Groups; ≠ = Significant difference between ischemic HF and Chagas HF groups; ∞ = Significant differences between Chagas HF and Control Groups.

Discussion

In a study evaluating hospitalized decompensated HF patients with Chagas and Non-Chagas, the Chagasic patients had worse prognosis compared with those of other etiologies. This may be due to greater cardiac impairment (ejection fraction lower), hemodynamic instability (systolic blood pressure and heart rate lower) and greater activation of the renin angiotensin system (lower sodium) and cytokines (TNF-alpha)(19). In our study, the tonometry measurements seem to be important to differentiate the severity of the patients with ischemic and Chagas cardiomyopathy since, even though presented similar functional capacity and systolic dysfunction, the chagasic group had lower CSP which may be related with more severe hemodynamic compromise.

Given that HF is a primary reason for repeat hospitalization, analysis of measures predicting hospitalization may help identify high-risk patients and provide appropriate interventions to prevent nonfatal adverse events, thereby potentially reducing cost of care (48). Our findings indicate arterial stiffness, as a risk factor and potential therapeutic target, has potentially important implications for patients with ischemic HF. In this sense, AT is a non-invasive and accurate method for the

assessment of ventricular-vascular coupling that may add further information with respect to disease severity, potential prognosis and treatment strategies (105, 106).

This present study has limitations that require attention. Measurements of CSP were obtained non-invasively through AT. However, this technique has been previously validated from invasive measurements with high accuracy and reproducibility. We also did not perform subgroup analyzes with other HF etiologies.

Conclusion

Our findings indicate patients with Chagas and ischemic HF present with unique pathophysiologic mechanisms. Patients with ischemic HF demonstrated a higher Ai compared to the Chagas HF and control groups. This finding seems to support our hypothesis that endothelial dysfunction is not a universal issue across all HF etiologies. Compared to the Chagas HF group, the ischemic HF group presented with a higher number of risk factors (dyslipidemia, hypertension, diabetes and smoking) that contribute to inflammatory vascular disease. These characteristics unique to ischemic heart disease may be the primary reason for the findings of the current study. Additional research is needed to clarify the role of vascular function assessment in HF across different etiologies.