

DIVINA SEILA DE OLIVEIRA-MARQUES

**Avaliação de pacientes assintomáticos com formas cardíacas iniciais
da doença de Chagas, através da análise do eletrocardiograma
dinâmico, ecocardiograma e peptídeo natriurético tipo B**

Tese apresentada ao Departamento de
Cardio-Pneumologia da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos
Pereira-Barretto

São Paulo
2004

DIVINA SEILA DE OLIVEIRA-MARQUES

**Avaliação de pacientes assintomáticos com formas cardíacas iniciais
da doença de Chagas, através da análise do eletrocardiograma
dinâmico, ecocardiograma e peptídeo natriurético tipo B**

Tese apresentada ao Departamento de
Cardio-Pneumologia da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos
Pereira-Barretto

São Paulo
2004

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira-Marques, Divina Seila de

Avaliação de pacientes assintomáticos com formas cardíacas iniciais da doença de Chagas, através da análise do eletrocardiograma dinâmico, ecocardiograma e peptídeo natriurético tipo B / Divina Seila de Oliveira-Marques . -- São Paulo, 2004.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Antonio Carlos Pereira-Barretto.

Descritores: 1. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO 2. DOENÇA DE CHAGAS/ etiologia
3. MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA/ patologia 4. ELETROCARDIOGRAFIA/
métodos 5. ELETROCARDIOGRAFIA AMBULATORIAL/ métodos
6. ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER/ métodos 7. PEPTÍDIO NATRIURÉTICO
CEREBRAL/ análise 8. EVOLUÇÃO CLÍNICA 9. SEGUIMENTOS

USP/FM/SBD-178/04

Dedico esta Tese:

A **DEUS**, Pai de infinita bondade ...

Aos **Pacientes**, pessoas humildes, frutos da desigualdade social que ainda
imperava em nosso país...

Aos meus pais, **Ananias** e **Victória**, que me ensinaram que as boas
conquistas somente são possíveis com honestidade e muita dedicação.

Ao meu marido **Carlos**, meu amor, companheiro de todas as horas...

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira-Barretto**, mestre de extraordinário conhecimento científico, pela confiança em minha capacidade e pela orientação na elaboração desta Tese.

Ao **Prof. Dr. Manoel Fernandes Canesin**, pelas valiosas sugestões que colaboraram de forma inestimável na elaboração desta Tese.

Ao **Dr. Francisco Eugênio Alves de Souza**, Diretor Superintendente do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, pelo incentivo e apoio na aquisição dos materiais necessários para a realização desta Tese.

Ao **Prof. Cláudio José Fuganti**, pela amizade, apoio e disponibilidade para a análise dos eletrocardiogramas dinâmicos.

Ao **Dr. Flávio Barutta Junior**, pelo auxílio na realização dos ecocardiogramas.

À **Sra. Creusa Dal Bó**, pela disponibilidade e pelo auxílio na análise estatística.

Aos professores da disciplina de Cardiologia do curso de Medicina da Universidade Estadual de Londrina, **Pedro Aloysio Kreling, José Roberto de Toledo, Samuel Silva da Silva, Ricardo José Rodrigues e Laércio Uemura**, pelo incentivo e pela colaboração recebidos durante a realização do Curso de Pós-Graduação.

Aos **funcionários** do Laboratório de Pós-graduação da Universidade Estadual de Londrina, pela colaboração e pelo desempenho demonstrados no preparo das amostras de sangue para posterior análise.

“Vinde a mim, todos os que estais cansados e sobrecarregados, e eu vos aliviarei. Tomai sobre vós o meu jugo e aprendei de mim, porque sou manso e humilde de coração; e achareis descanso para a vossa alma. Porque o meu jugo é suave, e o meu fardo é leve” Mt 1.28,29.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Vália Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Abreviaturas	xv
Resumo	xviii
Summary	xx
1 INTRODUÇÃO.....	02
2 OBJETIVOS	08
2.1 PRIMÁRIO	08
2.2 SECUNDÁRIOS.....	08
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	10
3.1 DELINEAMENTO	10
3.2 CASUÍSTICA	10
3.2.1 Local do estudo e amostragem.....	10
3.2.2 Critérios de inclusão	11
3.2.3 Critérios de exclusão	11
3.2.4 Grupos	12
3.2.5 Exames complementares	13
3.3 COLETA E MENSURAÇÃO DOS DADOS	13
3.3.1 Dados de identificação e dados clínicos	13
3.3.2 Eletrocardiograma de 12 derivações com D2 longo	14
3.3.3 Radiografia de Tórax	14
3.3.4 Eletrocardiograma Dinâmico de 24 horas	15
3.3.5 Ecocardiograma Bidimensional com Doppler Tecidual.....	17

3.3.6 Peptídeo Natriurético Tipo B	20
3.4 SEGUIMENTO	20
3.5 CONSENTIMENTO	21
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	21
4 RESULTADOS	25
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS NA INCLUSÃO NO ESTUDO	25
4.1.1 Características clínicas	25
4.1.2 Eletrocardiograma.....	28
4.1.3 Radiografia de Tórax	30
4.1.4 Eletrocardiograma Dinâmico de 24 horas	31
4.1.5 Ecocardiograma Bidimensional com Doppler Tecidual.....	34
4.1.6 Peptídeo Natriurético Tipo B.....	40
4.2 PRIMEIRA REAVALIAÇÃO	41
4.2.1 Eletrocardiograma.....	42
4.2.2 Radiografia do Tórax	42
4.3 SEGUNDA REAVALIAÇÃO	43
4.3.1 Eletrocardiograma.....	44
4.3.2 Radiografia de tórax.....	44
4.3.3 Ecocardiograma Bidimensional com Doppler Tecidual.....	45
4.4 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÕES E CORRELAÇÕES	50
4.4.1 Índice cardiotorácico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo	50
4.4.2 Índice cardiotorácico e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo	50
4.4.3 Relação Et/At e E/A	50

4.4.4 Arritmia ventricular e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo	52
4.4.5 Arritmia ventricular e disfunção do ventrículo esquerdo	53
4.4.6 Arritmia ventricular e índices de variabilidade da frequência cardíaca.....	56
4.4.7 Arritmia ventricular e peptídeo natriurético tipo B	57
4.4.8 Disfunção do ventrículo esquerdo e valor plasmático do peptídeo natriurético tipo B.....	58
5 DISCUSSÃO.....	61
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	62
5.2 ELETROCARDIOGRAMA.....	63
5.3 RADIOGRAFIA DE TÓRAX	65
5.4 ELETROCARDIOGRAMA DINÂMICO DE 24 HORAS.....	67
5.5 ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL COM DOPPLER TECIDUAL	72
5.6 PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B	78
5.7 SEGUIMENTO E EVOLUÇÃO.....	82
5.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
6 CONCLUSÕES	86
6.1 PRIMÁRIAS.....	86
6.2 SECUNDÁRIAS.....	86
7 ANEXOS.....	89
8 REFERÊNCIAS	94
9 APÊNDICE	107

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Distribuição dos valores das médias e desvios padrão do índice cardiotorácico (ICT), no momento da inclusão no estudo, segundo os grupos estudados 30
- Figura 2** – Distribuição da prevalência de arritmia ventricular analisada pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas, segundo os grupos estudados 31
- Figura 3** – Distribuição da prevalência de dilatação de câmaras esquerdas analisada pelo ecocardiograma, segundo os grupos estudados 35
- Figura 4** – Distribuição da prevalência de disfunção ventricular analisada pelo ecocardiograma, segundo os grupos estudados 36
- Figura 5** – Distribuição da prevalência de disfunção ventricular sistólica analisada pelo ecocardiograma, segundo os grupos estudados 37
- Figura 6** – Distribuição das freqüências absolutas e localização das disfunções sistólicas regionais nos grupos GIIA e GIIB 38
- Figura 7** – Distribuição da prevalência de disfunção ventricular diastólica analisada pelo ecocardiograma, segundo os grupos estudados 39
- Figura 8** – Valores médios do índice cardiotorácico (ICT) no momento da inclusão (T1) e na segunda reavaliação (T3), nos grupos estudados 45
- Figura 9** – Valores médios da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) no primeiro (ECO1) e segundo (ECO2) ecocardiograma, segundo os grupos estudados 47

- Figura 10** – Valores médios do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE) no primeiro (ECO1) e segundo (ECO2) ecocardiograma, segundo os grupos estudados 47
- Figura 11** – Valores médios do diâmetro do átrio esquerdo (DAE) no primeiro (ECO1) e segundo (ECO2) ecocardiograma, segundo os grupos estudados..... 48
- Figura 12** – Valores médios da relação entre onda Et e onda At (Et/At) no primeiro (ECO1) e segundo (ECO2) ecocardiograma, segundo os grupos estudados..... 48
- Figura 13** – Correlação entre a relação onda E e onda A do primeiro ecocardiograma, analisadas pelo Doppler tecidual (Et/At) e pelo Doppler pulsado (E/T) – coeficiente de Pearson 51
- Figura 14** – Correlação entre extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo ecocardiograma dinâmico de 24 horas e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE) obtido no primeiro ecocardiograma – grupo GIIA (coeficiente de Spearman)..... 52
- Figura 15** – Correlação entre extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo ecocardiograma dinâmico de 24 horas e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) obtida no primeiro ecocardiograma – grupo GIIA (coeficiente de Spearman)..... 53
- Figura 16** – Correlação entre extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo ecocardiograma dinâmico de 24 horas e o valor plasmático do peptídeo natriurético tipo B (BNP)-grupos GIIA (coeficiente de Spearman)..... 57

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Características clínicas dos grupos no momento da inclusão no estudo 27
- Tabela 2** - Alterações eletrocardiográficas do grupo GIIA no momento da inclusão no estudo 28
- Tabela 3** - Alterações eletrocardiográficas do grupo GIIB no momento da inclusão no estudo 29
- Tabela 4** - Distribuição dos valores de extrassístoles ventriculares analisados pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas, segundo os grupos estudados..... 32
- Tabela 5** - Distribuição dos valores das médias e desvios padrão das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) analisadas no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas nos grupos estudados 33
- Tabela 6** - Comparação das médias das variáveis obtidas no primeiro ecocardiograma, segundo os grupos estudados 34
- Tabela 7** - Distribuição dos valores plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B (BNP) em pg/ml, segundo os grupos estudados 40
- Tabela 8** - Comparação das médias das variáveis obtidas no segundo ecocardiograma, segundo os grupos estudados 46
- Tabela 9** - Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) de extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas em relação à presença de disfunção ventricular (DV), avaliada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados 54

- Tabela 10** - Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) de extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas em relação à presença de disfunção ventricular sistólica (DS), avaliada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados 54
- Tabela 11** - Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) de extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas em relação à presença de disfunção ventricular diastólica (DD), avaliada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados 55
- Tabela 12** - Análise da correlação entre extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) e índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) avaliados pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas nos grupos estudados 56
- Tabela 13** - Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) do peptídeo natriurético tipo B (BNP) em relação à presença de disfunção ventricular (DV), analisada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados 58
- Tabela 14** - Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) do peptídeo natriurético tipo B (BNP) em relação à presença de disfunção ventricular sistólica (DS), analisada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados 59
- Tabela 15** - Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) do peptídeo natriurético tipo B (BNP) em relação à presença de disfunção ventricular diastólica (DD), analisada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados 59

LISTA DE ABREVIATURAS

- ARI: alteração da repolarização de parede inferior
- ARIL: alteração da repolarização ínfero-lateral
- AVC: acidente vascular cerebral
- BDASE: bloqueio divisional ântero-superior esquerdo do feixe de Hiss
- BPM: batimentos por minuto
- BNP: *brain natriuretic peptide* (peptídeo natriurético tipo B)
- BRD: bloqueio completo do ramo direito do feixe de Hiss
- DAE: diâmetro do átrio esquerdo
- DD: disfunção ventricular diastólica
- DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
- DS: disfunção ventricular sistólica
- DV: disfunção ventricular
- ECG: eletrocardiograma
- ECO1: primeiro ecocardiograma
- ECO2: segundo ecocardiograma
- EDTA: ácido etilenodiaminotetraacético
- ELISA: enzimaímunoensaio
- E.U.A.: Estados Unidos da América
- EVS/24H: extrassístoles ventriculares em 24 horas
- EVS: extrassístoles ventriculares
- F: feminino
- FC: frequência cardíaca

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FI: forma indeterminada da doença de Chagas

GI: Grupo I – pacientes com sorologia reagente para *Trypanosoma cruzi* com ECG e ICT normais

GIIA: Grupo IIA – pacientes com sorologia reagente para *Trypanosoma cruzi* e ECG com alterações sugestivas de doença de Chagas.

GIIB: Grupo IIB – pacientes com sorologia reagente para *Trypanosoma cruzi* e ECG com alterações não sugestivas de doença de Chagas.

HC-UEL.: Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina

IC: insuficiência cardíaca

ICT: índice cardiotorácico

IMC: índice de massa corpórea

ISDNN: média do desvio padrão de todos os segmentos de cinco minutos determinados no registro: no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas

Kg: kilograma

Kg/m²: kilograma por metro quadrado

M: masculino

M ± DP: média e desvio padrão

mm: milímetro

mmHg: milímetros de mercúrio

ms: milissegundos

m² : metro quadrado

m/s: metros por segundo

N: número

NYHA: *New York Heart Association*

PAD: Pressão arterial diastólica

PAS: Pressão arterial sistólica

%: per cento

%D: percentagem de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo

pg/ml: picogramas por mililitros

pmol/L: picomol por litro

pNN50: percentual de variação maior que 50 ms entre os ciclos normais sucessivos durante o registro no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas

RELE/A: relação entre onda E e onda A pelo Doppler pulsado

RELEt/At: relação entre onda E e onda A pelo Doppler tecidual

RR: risco relativo

rMSSD: raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças entre ciclos adjacentes durante o registro no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas

SDANN: desvio padrão da média de todos os segmentos de cinco minutos avaliados durante o registro no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas

SDNN: desvio padrão de todos os ciclos R-R mensurados durante o registro no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas

SVE: sobrecarga ventricular esquerda

TVNS: taquicardia ventricular não sustentada

TVS: taquicardia ventricular sustentada

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

RESUMO

OLIVEIRA-MARQUES, D.S. **Avaliação de pacientes assintomáticos com formas cardíacas iniciais da doença de Chagas, através da análise do eletrocardiograma dinâmico, ecocardiograma e peptídeo natriurético tipo B.** São Paulo, 2004. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Com o objetivo de avaliar pacientes assintomáticos com formas cardíacas iniciais da doença de Chagas, realizou-se estudo prospectivo em 106 pacientes com idade entre 18 e 50 anos, atendidos entre abril e novembro de 2002 no ambulatório de doença de Chagas da Universidade Estadual de Londrina e acompanhados por $12,7 \pm 1,7$ meses. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax com cálculo do índice cardiotorácico (ICT) e divididos em 3 grupos: GI (50), ECG e ICT normais; GIIA (31), ECG com alterações características de doença de Chagas e GIIIB (25), ECG com alterações não características de doença de Chagas. A seguir foram realizados: eletrocardiograma dinâmico de 24 horas para análise de arritmias ventriculares e índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC); ecocardiograma bidimensional com Doppler tecidual para análise de disfunção sistólica e diastólica, diâmetro diastólico final (DDVE), fração de ejeção (FEVE) do ventrículo esquerdo e dosagem plasmática do peptídeo natriurético tipo B (BNP). Os pacientes foram reavaliados em média 6 e 12 meses após inclusão no estudo. Na última reavaliação ECG, radiografia de tórax e ecocardiograma foram realizados. Evolução clínica foi considerada na presença de: sintomas de insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou morte durante o acompanhamento. Na análise dos resultados, as alterações eletrocardiográficas mais prevalentes foram o bloqueio completo do ramo direito e o bloqueio divisional ântero-superior esquerdo (18% cada) no GIIA e a alteração da repolarização infero-lateral (27%) no GIIIB. Não houve diferença entre os valores médios do ICT ($p=0,383$). A prevalência de arritmia ventricular foi maior nos grupos GIIA (77%) e GIIIB (75%) do que no GI (46%) ($p=0,002$). O grupo GIIA apresentou média de extrassístoles ventriculares (EVS) de 1138 ± 2779 , significativamente maior que os outros grupos ($p<0,001$). Não houve diferença entre os grupos na análise dos índices de VFC. A disfunção ventricular foi mais prevalente no GIIA (52%) e GIIIB (32%) do que no GI (14%) ($p=0,001$). A disfunção ventricular sistólica foi mais prevalente no GIIA (29%) do que no GIIIB (20%) e GI (2%) ($p<0,001$). A disfunção ventricular diastólica foi mais prevalente no GIIA (42%) e no GIIIB (28%) do que no GI (12%) ($p=0,009$). Os valores médios do peptídeo natriurético tipo B foram respectivamente 30 ± 88 pg/ml no GI, 66 ± 194 no GIIA e 24 ± 82 no GIIIB ($p=0,121$). Durante o período de acompanhamento, 13% dos pacientes do GIIA apresentaram evolução clínica, 24% do GIIIB apresentaram ECG normal e 2% do GI apresentaram ECG com alteração característica. Não

houve alteração no ICT e nas variáveis ecocardiográficas. Houve uma correlação negativa e significativa entre EVS/24h e a FEVE no GIIA ($r=-0,73$; $p=0,001$). Houve correlação positiva e significativa entre EVS e BNP no GIIA ($r=0,37$; $p=0,043$). Concluímos que os pacientes com alterações no ECG (GIIA e GIIIB) têm maior prevalência de arritmia ventricular e disfunção ventricular do que o grupo de pacientes com ECG normal (GI). O grupo GIIA apresentou evolução clínica, maior gravidade da arritmia ventricular e da disfunção sistólica.

Descritores: ESTUDOS DE AVALIAÇÃO; DOENÇA DE CHAGAS/ etiologia; MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA/patologia; ELETROCARDIOGRAFIA/ métodos; ELETROCARDIOGRAFIA AMBULATORIAL/ métodos; ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER/métodos; PEPTÍDIO NATRIURÉTICO CEREBRAL/análise; EVOLUÇÃO CLÍNICA; SEGUIMENTOS.

SUMMARY

Oliveira-Marques, D.S. **Evaluation of asymptomatic patients with initial cardiac forms of Chagas` disease, through the analysis of dynamic electrocardiogram, echocardiogram and type B natriuretic peptides.** São Paulo, 2004. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brazil.

To evaluate patients with initial asymptomatic cardiac Chagas` disease, a prospective study was carried out with 106 patients age 18 to 50, at the Londrina State University Chagas` Disease Outpatient Clinic, from April to November 2002 through a period of $12,7 \pm 1,7$ months. Patients were submitted to clinical evaluation, electrocardiogram (EKG) and thorax radiography with cardiothoracic index (CTI) and were divided into 3 groups: GI (50), normal EKG and CTI; GIIA (31), EKG with typical Chagas disease alterations and GIIB (25), EKG with alterations not characteristic of Chagas disease. Afterwords they were submitted to: 24-hour dynamic electrocardiogram to analyze the ventricular arrhythmias and heart rate variability indexes (HRV), bi-dimensional echocardiogram with tissue Doppler imaging (TDI) of analysis of the systolic and diastolic dysfunction, final diastolic diameter (FDD), ejection fraction (EF) and diastolic dysfunction of the left ventricle and type-B natriuretic peptide (BNP) plasmatic dosage. Patients were checked at 6 and 12 months after their inclusion. Finally they were submitted to EKG, thorax radiography and echocardiogram. Clinical evolution was considered when symptoms of heart failure, stroke or death happened during the follow-up. Analysis of the data showed that the most prevalent alterations were right bundle branch block and anterior division of de left bundle branch block (18% each) in GIIA, and alterations in the infero-lateral repolarization (27%) in GIIB. No difference was found between the CTI mean values ($p=0,383$). The prevalence of the ventricular arrhythmia was greater in GIIA (77%) and GIIB (75%) than in GI (46%) ($p=0,002$). GIIA showed ventricular extrasystolic (VEs) means of 1138 ± 2779 , which are significantly greater than those for the other groups ($p<0,001$). Analysis of HRV index showed no difference among the groups. Ventricular dysfunction was more prevalent in GIIA (52%) and GIIB (40%) than in GI (14%) ($p=0,001$). Systolic dysfunction was more prevalent in GIIA (29%) than in GIIB (20%) and GI (2%) ($p<0,001$). Diastolic ventricular dysfunction was more prevalent in GIIA (42%) and in GIIB (28%) than in GI (12%) ($p=0,009$). Type B natriuretic peptide means were 30 ± 88 pg/ml for GI, 66 ± 194 for GIIA and 24 ± 82 for GIIB ($p=0,121$), respectively. During follow-up 13% of clinical evolution in GIIA was observe; 24% of the patients in GIIB had a normal EKG and 2% of the patients in GI had an EKG with characteristic alterations. There were no alterations in the CTI and in the echocardiography variables. There was a negative and significant correlation between VEs/24h and EF in GIIA ($r=0,73$; $p=0,001$). A positive and significant correlation was found between the EVs and the BNP in GIIA ($r=0,37$; $p=0,043$). No correlation was found between the EF and the

BNP in the groups studied. Results show that patients with EKG alterations (GIIA and GIIB) had a higher prevalence of arrhythmia and ventricular dysfunction than patients with normal EKGs (GI). Patients in GIIA had a clinical evolution, more serious ventricular arrhythmia and systolic dysfunction.

Key words: EVALUATIONS` STUDIES; CHAGAS`DISEASE/etiology; CHAGASIC MYOCARDIOPATHY/pathology; ELECTROCARDIOGRAPHY/method; AMBULATORY ELECTROCARDIOGRAPHY/ method; DOPPLER ECOCHARDIOGRAPHY/method; BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE/assay; CLINICAL EVOLUTION; FOLLOW-UP.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, endêmica na América, desde o centro-oeste do México até o sul da Argentina e do Chile, caracteriza-se pela grande diversidade clínica. Com prevalência no Brasil estimada em 4,22% da população rural, o número de indivíduos infectados corresponde à cerca de dois milhões, constituindo-se em um dos maiores problemas de saúde pública do país ^{1,2,3,4}.

Aproximadamente 60% dos indivíduos infectados permanecerão na forma indeterminada (FI), isto é, assintomáticos, com eletrocardiograma (ECG), radiografia de tórax, estudo contrastado do esôfago e enema opaco normais ^{5, 6}.

Estima-se que 25 a 35% das pessoas infectadas irão desenvolver cardiopatia. Dentre elas, 10% poderão desenvolver cardiopatia grave. Essa evolução acontece, em geral, lenta e progressivamente, após 10 a 20 anos em cerca de 2% a 4% da população infectada anualmente em áreas endêmicas. Manifesta-se sob a forma de arritmias e/ou distúrbios de condução, insuficiência cardíaca, acidentes tromboembólicos e, como desfecho fatal, a morte súbita ^{6,7,8}.

No conhecimento da história natural da doença de Chagas, as alterações eletrocardiográficas precedem o aparecimento de sintomas, anormalidades no exame físico e na radiografia de tórax.^{9,10}. Como alterações eletrocardiográficas características de doença de Chagas, consideram-se os bloqueios atrioventriculares, o bloqueio completo do ramo direito e/ou bloqueio divisional ântero-superior esquerdo do feixe de Hiss, áreas inativas, bradicardia sinusal quando acompanhada por extrassístoles ventriculares ou alterações primárias da repolarização ventricular^{9,11}.

Com o surgimento de novos métodos diagnósticos (ergometria, eletrocardiografia dinâmica de 24 horas, ecocardiografia, estudo radioisotópico, estudo hemodinâmico) observou-se também na FI a presença de alterações cardíacas, geralmente de pequena magnitude^{10,12,13}.

A utilização da eletrocardiografia dinâmica permitiu um maior conhecimento das anormalidades elétricas, da prevalência, do número e da complexidade das extrassístoles ventriculares (EVS)^{14,15,16,17}, bem como da avaliação da atividade autonômica sobre o nó sinusal através da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)^{18,19,20,21,22}.

O ecocardiograma é particularmente útil no estudo do paciente chagásico ao oferecer a possibilidade de diagnosticar e acompanhar o acometimento cardíaco, principalmente a disfunção ventricular, permitindo uma melhor compreensão da história natural da

doença e dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos ²³. As variações dos achados ecocardiográficos, mesmo em relação à FI, revelaram-se já nos primeiros estudos realizados utilizando o modo M ²⁴. Com a utilização da ecocardiografia bidimensional com Doppler, estudos demonstraram comprometimento na função diastólica que pode ser mais precoce do que a disfunção sistólica global ou regional do ventrículo esquerdo ^{25,26, 27,28, 29}. Recentemente, métodos ecocardiográficos que utilizam imagem digital em segunda harmônica possibilitaram identificar melhor a anatomia das estruturas cardíacas em comparação à ecocardiografia bidimensional tradicional ³⁰. A utilização da imagem do Doppler tissular que quantifica a velocidade de fluxo no miocárdio, embora ainda não aplicável em estudos clínicos rotineiros, tem demonstrado grande valor para avaliar a função sistólica global e regional do ventrículo esquerdo. Este método tem se mostrado capaz de identificar a disfunção diastólica em diversas condições, apresentando uma maior sensibilidade na detecção de padrões pseudonormais do que a velocidade de fluxo mitral avaliada pelo Doppler pulsado ^{29,31}.

A dosagem de peptídeos natriuréticos, em especial o peptídeo natriurético cerebral ou tipo B (BNP), tem demonstrado utilidade no diagnóstico de disfunções sistólicas e diastólicas do ventrículo esquerdo ^{32,33,34}. O BNP é um peptídeo hormonalmente ativo secretado pelos ventrículos e exerce um papel regulador na doença cardiovascular, principalmente na insuficiência cardíaca congestiva. Concentrações

plasmáticas do BNP aumentam conforme a severidade da Insuficiência Cardíaca (IC) de acordo com a classificação da New York Heart Association (NYHA)^{34,35}. Em pacientes com doença de Chagas, poucos estudos foram realizados avaliando o valor plasmático desse peptídeo^{36,37}.

Estudos prospectivos em pacientes na FI já demonstraram a benignidade desta condição³⁸.

Estudos prospectivos em pacientes com ECG alterado incluíram, além de pacientes assintomáticos, outros já com sintomas de insuficiência cardíaca³⁹. Os pacientes assintomáticos com ECG alterado podem ou não apresentar disfunção ventricular⁴⁰. Apesar da ausência de sintomas, as alterações eletrocardiográficas sugerem a presença de envolvimento miocárdico já confirmado através de biópsia endomiocárdica do ventrículo direito e de estudos anatomopatológicos^{41,42,43}. Estudos nesse grupo de pacientes avaliaram, até o momento, parâmetros isolados como: variáveis metabólicas^{44,45}, aspectos eletrocardiográficos como preditores de prognóstico⁴⁶, aspectos eletrofisiológicos^{47,48}, variáveis ecocardiográficas⁴⁰ e variáveis ecocardiográficas e funcionais⁴⁹.

Para avaliar características clínicas e evolutivas de pacientes assintomáticos, com formas cardíacas iniciais da doença de Chagas, propusemos este estudo utilizando, além do ECG e da radiografia de tórax, o eletrocardiograma dinâmico de 24 horas, o ecocardiograma

bidimensional com imagem digital em segunda harmônica e Doppler tecidual, associados à dosagem plasmática do BNP - um novo marcador bioquímico para disfunção ventricular.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIO

Avaliar prospectivamente pacientes assintomáticos, com formas cardíacas iniciais da doença de Chagas em relação à prevalência de arritmias ventriculares, prevalência de disfunção ventricular esquerda, níveis plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B, evolução clínica e ecocardiográfica durante período médio de 12 meses de seguimento.

2.2 SECUNDÁRIOS

Analisar nos grupos estudados as relações entre:

- a) arritmia ventricular e disfunção do ventrículo esquerdo;
- b) arritmia ventricular e valor plasmático do BNP;
- c) arritmia ventricular e índices de variabilidade da frequência cardíaca e
- d) valor plasmático do BNP e disfunção do ventrículo esquerdo.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

Estudo de coorte contemporânea

3.2 CASUÍSTICA

3.2.1 Local do estudo e amostragem

A inclusão dos pacientes teve início em 09 de abril de 2002 e término em 19 de novembro do mesmo ano. Neste período, foram avaliados 329 pacientes do Ambulatório de doença de Chagas do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (HC-UEL), sendo selecionados 106 pacientes, conforme critérios de inclusão e exclusão.

3.2.2 Critérios de inclusão

- 1) Idade maior que 18 e menor ou igual a 50 anos;
- 2) Infecção por *Trypanosoma cruzi* confirmada pela presença de pelo menos duas reações sorológicas com título significativo:
 - a) hemaglutinação Indireta – título com valor igual ou maior que 1/32;
 - b)Imunofluorescência Indireta - título com valor igual ou maior que 1/40 e
 - c) Enzimaimunoensaio – ELISA ^{50,51,52,53}.

3.2.3 Critérios de exclusão

- 1) Idade igual ou menor que 18 e maior que 50 anos.
- 2) Presença de sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca ⁵⁴ e/ou arritmia ⁵⁵.
- 3) Hipertensão Arterial – definida como história prévia, uso de medicação anti-hipertensiva ou, no momento da inclusão, pressão arterial diastólica (PAD) >89 e/ou pressão arterial sistólica (PAS) >139 ⁵⁶.
- 4) Diabetes Mellitus – definida como glicose de jejum igual ou maior que 126 mg/dl ou referência de uso regular de medicação hipoglicemiante ⁵⁷.

- 5) História de Doença Pulmonar Obstrutiva crônica.
- 6) História prévia de disfunções endócrinas.
- 7) História prévia de cardiopatia de outras etiologias.
- 8) Teste ergométrico com critérios para isquemia miocárdica.
- 9) Gravidez no momento da inclusão.

3.2.4 Grupos

Após a realização do eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) e da radiografia de tórax em incidência pósterio-anterior para cálculo do índice cardiotorácico (ICT), os pacientes foram classificados em 3 grupos:

Grupo I (GI): pacientes com ECG normal e ICT menor ou igual a 0,5.

Grupo IIA (GIIA): pacientes com ECG apresentando alterações características da doença de Chagas e ICT menor, igual ou maior que 0,5.

Grupo IIB (GIIB): pacientes com ECG apresentando alterações não características da doença de Chagas e ICT menor ou igual a 0,5.

3.2.5 Exames complementares

Foram realizados os seguintes exames complementares: eletrocardiograma dinâmico de 24 horas, ecocardiograma bidimensional com Doppler tecidual e dosagem plasmática do BNP.

3.3 COLETA E MENSURAÇÃO DOS DADOS

Os dados foram coletados pelo pesquisador no momento da inclusão no estudo e nas reavaliações programadas.

3.3.1 Dados de identificação e dados clínicos

Iniciais do nome, registro hospitalar, idade, raça, sexo, data da inclusão, aferição da pressão arterial, peso, altura e cálculo do índice de massa corpórea (IMC). O IMC foi obtido pela fórmula de Quetelet⁵⁸.

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (em Kg)}}{[\text{Altura (em m)}]^2}$$

3.3.2 Eletrocardiograma de 12 derivações com D2 longo

Realizado em eletrocardiógrafo de 3 canais e 12 derivações modelo EP-3 (Dixtal Biomédica, Manaus, Brasil), seguindo a calibração com velocidade do papel de 25 mm por segundo e um padrão de 1 mV = 10 mm. O paciente permaneceu em repouso por um período mínimo de 5 minutos antes da realização do exame.

A análise seguiu critérios do método de Buenos Aires⁵⁹ e da Diretriz de Interpretação do Eletrocardiograma de Repouso⁶⁰ e foram consideradas todas as alterações presentes. Como alterações características de doença de Chagas, foram consideradas: bloqueios atrioventriculares, bloqueios intraventriculares (bloqueio completo do ramo direito e/ou bloqueio divisional ântero-superior esquerdo do feixe de Hiss); áreas inativas; bradicardia sinusal quando acompanhada por extrassístoles ventriculares ou alterações primárias da repolarização ventricular^{9,11}.

3.3.3 Radiografia de tórax

Foi realizada em incidência pósterio-anterior pela técnica convencional utilizando o equipamento “Multix B” (Siemens Ltda, Rio de Janeiro, Brasil) do setor de Radiologia do HC-UEL e analisada pelo pesquisador. O ICT foi obtido pela relação entre o diâmetro transversal do

coração e o diâmetro transverso do tórax ao nível da cúpula diafragmática direita. O diâmetro transverso do coração foi calculado pela soma do maior segmento obtido na área cardíaca à direita do eixo central e do maior segmento obtido na área cardíaca à esquerda do eixo central. Foi considerado ICT normal quando menor ou igual a 0,5. (DANZER apud MEDEIROS SOBRINHO ⁶¹).

3.3.4 Eletrocardiograma dinâmico de 24 horas

Monitorização eletrocardiográfica de 24 horas foi realizada utilizando-se um gravador portátil de 2 canais Dynamis 4000 (Cardiosistemas, São Paulo, Brasil). A análise foi feita por um único observador, de forma cega, utilizando-se analisador com o programa Premier 4 (Diagnostic Monitoring Software, Nevada, E.U.A.).

Foram avaliadas as presenças de EVS, de taquicardia ventricular sustentada (TVS) e não sustentada (TVNS) e também a função autonômica, através da análise dos índices de VFC.

Para a avaliação da freqüência foi quantificado o número de EVS nas 24 horas e o número de EVS por hora. Freqüência elevada de EVS foi considerada na ocorrência de um número igual ou maior do que 30 EVS/hora ⁶².

A taquicardia ventricular foi considerada quando presentes 3 ou mais ectopias ventriculares sucessivas e foi classificada como não sustentada quando a duração foi menor que 30 segundos, e sustentada quando a duração foi igual ou superior a 30 segundos⁶³.

A avaliação da VFC foi realizada nos traçados de boa qualidade, com tempo de gravação maior ou igual a 18 horas e com um valor maior ou igual a 85% de ritmo sinusal presente.

O método usado foi o domínio de tempo, utilizando-se os índices extraídos das variações temporais dos ciclos em milissegundos (ms) ou dos percentuais de flutuação observados em ciclos subjacentes (%). Os índices foram avaliados a partir de um mínimo de cem ciclos sucessivos, (mensurados por períodos de cinco minutos), sendo desprezadas automaticamente variações bruscas dos mesmos com valores superiores a 25% do precedente, abolindo, assim, as alterações conseqüentes às ectopias supraventriculares e ventriculares. Os índices avaliados foram:

- a) desvio padrão de todos os ciclos R-R mensurados durante o registro: SDNN (ms);
- b) desvio padrão da média de todos os segmentos de cinco minutos avaliados durante o registro: SDANN (ms);
- c) média do desvio padrão de todos os segmentos de cinco minutos determinados no registro: ISDNN (ms);

- d) raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças entre ciclos adjacentes durante o registro: rMSSD (ms) e
- e) percentual de variação maior que 50 ms entre os ciclos normais sucessivos durante o registro: pNN50 (%)^{55, 64}.

3.3.5 Ecocardiograma bidimensional com Doppler Tecidual

Foram realizados 2 exames de forma cega, por operador único. O primeiro (ECO1), em um período médio de $26,0 \pm 33,0$ dias após a inclusão no estudo, e o segundo (ECO2) $12,6 \pm 1,4$ meses após o primeiro exame. O equipamento utilizado foi um ecocardiógrafo modelo “Vivid 3” (GE Medical Systems, Milwaukee, E.U.A.), com imagem digital e segunda harmônica, transdutor eletrônico multifrequencial, com frequências harmônicas de 1,5; 1,6 e 1,7 MHz.

O exame foi realizado com o paciente em semidecúbito lateral esquerdo e decúbito dorsal, sendo obtidas imagens em seis cortes principais, em quatro pontos do tórax: paraesternal longitudinal, paraesternal transversal, apical de quatro câmaras, apical de duas câmaras, subcostal e supraesternal. Os parâmetros analisados foram:

- a) diâmetro do átrio esquerdo (DAE) em milímetros (mm), obtido no corte paraesternal longitudinal no final da sístole, com valor considerado normal quando menor ou igual a 39⁶⁵;

- b) diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE) em mm, mensurado pela imagem bidimensional, no corte paraesternal transversal, aceitando-se como normal valor menor ou igual a 55⁶⁵;
- c) fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em percentagem (%), avaliada através do modo bidimensional pelo método biplano de discos de *Simpson*, considerando-se como normal o valor igual ou maior a 50⁶⁶;
- d) contração regional do ventrículo esquerdo, avaliada utilizando-se o modelo de 16 segmentos preconizado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia e classificados como normais ou anormais (hipocinéticos, acinéticos ou discinéticos). O tipo de acometimento miocárdico foi definido como regional quando, em pelo menos um segmento, houve alteração contrátil mais acentuada do que nos demais⁶⁷;
- e) relação da amplitude da onda E (velocidade máxima da movimentação do anel mitral no início da diástole) e amplitude da onda A (velocidade máxima da movimentação do anel mitral no final da diástole) (Et/At) em metros por segundo m/s, utilizando-se o Doppler tecidual da movimentação do anel mitral medido na parede septal no corte apical quatro câmaras. Foi considerada normal quando a relação Et/At foi maior ou igual a 1 m/s^{29,68}; e,
- f) relação da amplitude da onda E (velocidade máxima do fluxo mitral no início da diástole) e amplitude da onda A (velocidade máxima do fluxo mitral no final da diástole) (Et/At) em m/s, utilizando-se o

Doppler pulsado do fluxo mitral medido na ponta dos folhetos da valva, no corte apical quatro câmaras. Foi considerada normal quando a relação E/A foi maior ou igual a 1 m/s⁶⁵.

A dilatação de câmaras esquerdas foi considerada na presença de DAE e/ou DDVE aumentados.

A disfunção ventricular foi considerada na presença de disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo.

A disfunção ventricular sistólica foi definida na presença de disfunção ventricular global e/ou regional.

A disfunção ventricular sistólica global foi definida na presença de FEVE menor do que 50%.

A disfunção ventricular diastólica foi definida na presença de $RELEt/At < 1$ m/s.

3.3.6 Peptídeo natriurético tipo B

Foram colhidas amostras de 5 ml de sangue total de todos os pacientes. O material foi colocado em um tubo contendo ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante e encaminhado ao Laboratório de Pós-Graduação da Universidade Estadual de Londrina. O plasma foi obtido após centrifugação e armazenado à temperatura de -20 °C. A análise quantitativa foi realizada pelo pesquisador, através do método de imunoensaio de fluorescência-Triage BNP (Biosite, San Diego, E.U.A.), após a amostra de plasma estar em temperatura ambiente e homogeneizada.

3.4 SEGUIMENTO

Os pacientes foram acompanhados durante um período médio de $12,7 \pm 1,7$ meses após a inclusão no estudo (T1).

O primeiro retorno (T2) foi realizado em média seis meses após a inclusão no estudo. Nesta avaliação, novos ECG e radiografia de tórax foram realizados.

No segundo retorno (T3) foi realizada nova avaliação clínica, ECG, radiografia de tórax e ecocardiograma.

Evolução clínica foi considerada na presença de: sintomas de IC, acidente vascular cerebral e morte relacionada à doença de Chagas.

3.5 CONSENTIMENTO

Após orientação quanto às características da pesquisa, cada avaliado assinou termo de consentimento para ser incluído no estudo.
(ANEXO A)

O projeto foi validado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ANEXO B)

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise descritiva, as apresentações das distribuições das variáveis contínuas foram expressas através da média e desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas foram apresentadas através de frequências absolutas e relativas.

Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher ⁶⁹.

Para a análise da hipótese de igualdade entre dois grupos, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para a análise da hipótese de igualdade entre três grupos, utilizou-se a Análise de variância a um fator, com as comparações múltiplas através de Bonferroni. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, com as comparações múltiplas através de Dunn.

Para averiguar o comportamento dos grupos durante o seguimento, fez-se uso da técnica Análise de variância com medidas repetidas ⁷⁰. A técnica de Análise de variância com medidas repetidas pressupõe normalidade dos dados. Quando esta suposição foi rejeitada, as variáveis foram transformadas através do logaritmo. Em relação às proporções, foi utilizado o teste de McNemar.

Para avaliar a concordância da classificação de dois métodos, foi utilizado o índice de concordância de Kappa. Este índice varia de 0 a 1, sendo: $Kappa \leq 0,45$ a concordância é marginal, entre 0,45 e 0,75, a concordância é considerada boa, e $\geq 0,75$ a concordância é considerada ótima ⁶⁹.

Para o estudo de correlações entre duas variáveis, foram utilizados os coeficientes de Spearman ou o de Pearson.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

As análises foram realizadas utilizando-se os seguintes programas estatísticos: Epi Info 6 – versão 6.04 e SAS – *Statistical Analysis System* versão 6.11. Os gráficos foram construídos no programa Excel versão 97.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS NA INCLUSÃO NO ESTUDO

4.1.1 Características clínicas

Na Tabela 1, estão resumidas as características clínicas dos grupos estudados. Dos 106 pacientes, 50 (47%) foram incluídos no grupo GI, 31 (29%) no grupo GIIA e 25 (24 %) no grupo GIIB.

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação às seguintes variáveis: média da idade ($p=0,429$), distribuição do sexo ($p=0,215$), distribuição da raça ($p=0,678$), média da frequência cardíaca ($p=0,852$), média da pressão arterial sistólica (PAS) ($p=0,645$), média da pressão arterial diastólica (PAD) ($p= 0,623$) e média do IMC ($p=0,797$).

Tabela 1 – Características clínicas dos grupos no momento da inclusão no estudo

VARIÁVEL	PACIENTES (N=106)			p*	
	GRUPOS	GI – 50 (47,2%)	GIIA – 31 (29,2%)		GIIB – 25 (23,5%)
Idade (M ± DP) (anos)		41 ± 5,6	43 ± 4,6	42 ± 6,8	0,429
Sexo (M/f) (N/%)		21 (42%) / 29 (58%)	19 (61%) / 12 (39%)	11 (44%) / 14 (56%)	0,215
Raça (B/N/P/A)/ N (%)		39 (78%) / 4 (8%) / 6 (12%) / 1 (2%)	24(77,4%) / 2(6,1%) / 5(16,1%) / 0(0%)	17(68%) / 1(4%) / 7(28%) / 0(0%)	0,678
FC (M ± DP) (bpm)		62 ± 7,1	63 ± 10,1	63 ± 12,5	0,852
PAS (M ± DP) (mmHg)		115,7 ± 12,0	117,4 ± 11,4	118,2 ± 12,0	0,645
PAD (M ± DP) (mmHg)		75,8 ± 6,6	77,1 ± 8,4	77,2 ± 6,5	0,623
IMC (M ± DP) (Kg/m ²)		26,5 ± 4,7	26,8 ± 4,6	26,8 ± 4,6	0,797

Nota – M ± DP: média ± desvio padrão; m: masculino, f: feminino; B: branca; N: negra; P: parda; A: amarela; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica, IMC – índice de massa corpórea.
p*: Análise de variância a um fator, qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

4.1.2 Eletrocardiograma

As alterações no ECG encontradas nos grupos GIIA e GIIIB são apresentadas nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

As anormalidades características de doença de Chagas mais freqüentemente encontradas no ECG foram o bloqueio de ramo direito (BRD) e o bloqueio divisional ântero-superior esquerdo (BDASE), com freqüência de 18,3% cada uma.

Tabela 2 – Alterações eletrocardiográficas do grupo GIIA no momento da inclusão no estudo

ALTERAÇÃO NO ECG	N	%
BLOQUEIO COMPLETO DE RAMO DIREITO	11	18,3
BLOQUEIO DIVISIONAL ÂNTERO-SUPERIOR ESQUERDO	11	18,3
ÁREAS INATIVAS	10	16,6
ALTERAÇÃO DA REPOLARIZAÇÃO INFERIOR	7	11,7
BAV 1ª GRAU	6	10,0
BRADICARDIA SINUSAL	6	10,0
ALTERAÇÃO DA REPOLARIZAÇÃO INFERO-LATERAL	4	6,7
EXTRASSISTOLIA VENTRICULAR	3	5,0
ALTERAÇÃO DIFUSA DA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR	2	3,4
TOTAL	60	100,0

Nota – N: número, %: percentagem
Existem alterações concomitantes

As anormalidades mais freqüentes no ECG do grupo GIB foram a alteração da repolarização infero-lateral (ARIL) e a sobrecarga ventricular esquerda (SVE), com freqüência de 27% e 23,1%, respectivamente.

Tabela 3 – Alterações eletrocardiográficas do grupo GIB no momento da inclusão no estudo

ALTERAÇÃO NO ECG	N	%
ALTERAÇÃO DA REPOLARIZAÇÃO INFERO-LATERAL	7	27,0
SOBRECARGA VENTRICULAR ESQUERDA	6	23,1
BRADICARDIA SINUSAL	5	19,2
ALTERAÇÃO DA REPOLARIZAÇÃO INFERIOR	4	15,4
ALTERAÇÃO DIFUSA DA REPOLARIZAÇÃO	2	7,7
ALTERAÇÃO DA REPOLARIZAÇÃO ANTERIOR	1	3,8
SOBRECARGA ATRIAL ESQUERDA	1	3,8
TOTAL	26 [•]	100,0

Nota – N: número, %: percentagem

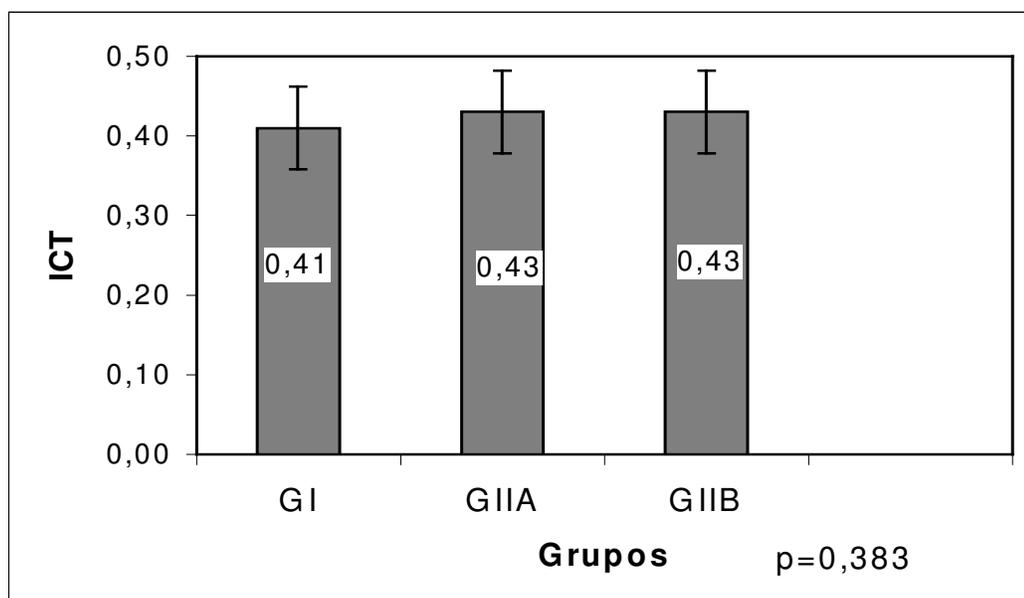
• Existem alterações concomitantes

4.1.3 Radiografia de Tórax

Os valores médios do ICT foram semelhantes entre os grupos: $0,41 \pm 0,046$; $0,43 \pm 0,052$ e $0,43 \pm 0,046$, respectivamente nos grupos GI, GIIA e GIIB ($p=0,383$) (Figura 1).

Quatro (13%) pacientes do grupo GIIA apresentaram ICT com valor maior que 0,5.

Figura 1 – Distribuição dos valores das médias e desvios padrão do índice cardiorácico (ICT), no momento da inclusão no estudo, segundo os grupos estudados

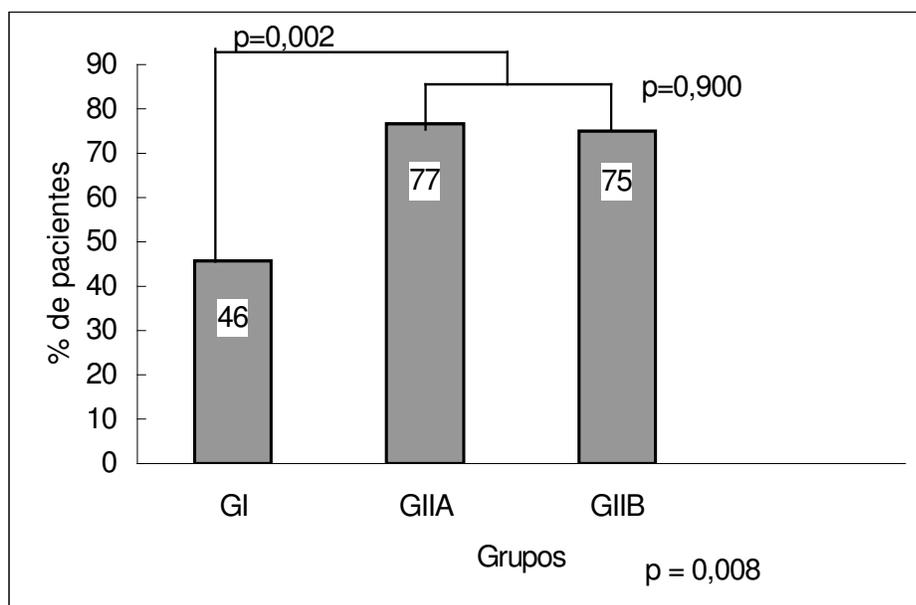


4.1.4 Eletrocardiograma Dinâmico de 24 horas

Dentre os 106 pacientes, 102 apresentaram exames com condições de serem analisados: 48 (96%) do grupo GI, 30 do grupo GIIA (97%) e 24 (96%) do grupo GIIB.

Apresentaram arritmia ventricular 63 (62%) pacientes. Vinte e dois (46%) do grupo GI, 23 (77%) do grupo GIIA e 18 (75%) do grupo GIIB. Observou-se diferença entre os grupos ($p=0,008$). Os grupos GIIA e GIIB não diferem entre si ($p=0,900$) e diferem do grupo GI ($p=0,002$) (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição da prevalência de arritmia ventricular analisada pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas, segundo os grupos estudados



A estatística descritiva das extrassístoles ventriculares nas 24 horas (EVS/24H) está resumida na Tabela 4. A média e o desvio padrão, foram de $51,68 \pm 161$, $1138,00 \pm 2779$; $115,40 \pm 297$, respectivamente nos grupos GI, GIIA e GIIB ($p < 0,001$). O grupo GIIA apresentou média de EVS/24H significativamente maior que as médias do grupo GI e GIIB ($p < 0,05$). A média de EVS/24H do grupo GI não diferiu da média do grupo GIIB ($p = 0,550$).

Apresentaram TVNS seis participantes do estudo, um (2%) do grupo GI e cinco (16,6%) do grupo GIIA.

Tabela 4 - Distribuição dos valores de extrassístoles ventriculares analisados pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas, segundo os grupos estudados

Grupos(N)	M \pm DP	MEDIANA	PERCENTIS (25% - 75%)	MÍNIMO	MÁXIMO
GI (48)	$1,68 \pm 161$	0,0	0,0 - 0,5	0	772
IIA (30)	$1138,00 \pm 2779$	51,5	51,5 - 588,0	0	10575
GIIB (24)	$115,40 \pm 297$	3,5	0,5 - 7,5	0	1104

Nota – Kruskal-Wallis: $p < 0,001$

N: número de participantes de cada grupo, M \pm DP: média \pm desvio padrão

Apresentaram frequência elevada de EVS por hora dois (4%) pacientes do grupo GI, seis (20%) do grupo GIIA e dois (8%) do grupos GIIB ($p=0,070$).

Na análise dos índices de VFC, foi observado que os valores médios das variáveis avaliadas não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos valores das médias e desvios padrão das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) analisados no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas nos grupos estudados

VARIÁVEIS	SDNN	SDANN	ISDNN	rMSSD	pNN50
GRUPOS (N)					
GI (48)	139 ± 33,7	124 ± 31,8	58 ± 13,6	30 ± 0,8	9 ± 7,8
GIIA (30)	136 ± 39,7	125 ± 39,9	54 ± 16,3	35 ± 16,9	12 ± 12,6
GIIB (25)	143 ± 38,7	129 ± 35,4	54 ± 20,3	32 ± 15,5	12 ± 12,8

Nota – Teste de Kruskal-Wallis: $p>0,05$

SDNN: desvio padrão ciclos R-R

SDANN: desvio padrão da média de todos os segmentos de cinco minutos

ISDNN: média do desvio padrão de todos os segmentos de cinco minutos

rMSSD: raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças entre ciclos adjacentes

pNN50: percentual de variação maior que 50 ms entre os ciclos normais sucessivos

4.1.5 Ecocardiograma Bidimensional com Doppler Tecidual

A comparação dos valores médios das variáveis FEVE, DDVE, DAE e Et/At mostrou diferença significativa entre os grupos. O grupo GIIA tem valores médios do DDVE e do DAE maiores que o grupo GI e valores médios de FEVE e Et/At menores que o grupo GI (Tabela 6)

Tabela 6 – Comparação das médias das variáveis obtidas no primeiro ecocardiograma, segundo os grupos estudados

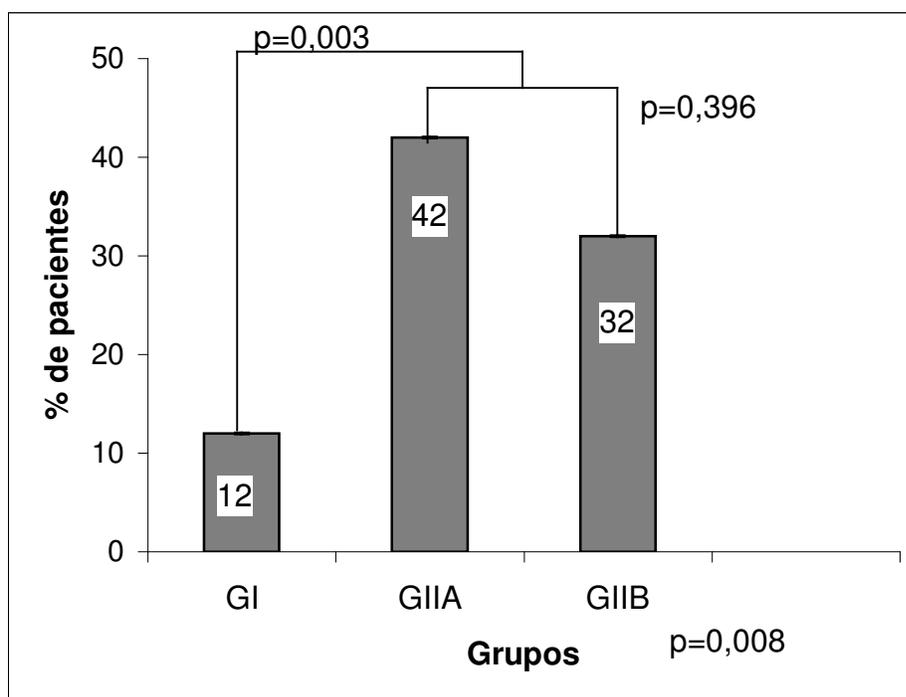
grupos	GI (50)	GIIA (31)	GIIB (25)	p*	p**
variáveis	M ± DP	M ± DP	M ± DP		
FEVE (%)	68,16 ± 6,0	61,03 ± 10,4	65,60 ± 9,2	0,0013	< 0,05
DDVE (mm)	49,50 ± 4,1	52,80 ± 4,8	50,60 ± 5,6	0,0012	< 0,05
DAE (mm)	35,00 ± 3,5	37,50 ± 3,9	36,50 ± 3,9	0,0122	< 0,05
Et/At (m/s)	1,24 ± 0,3	1,02 ± 0,3	1,11 ± 0,3	0,0015	< 0,05

Nota - p*: análise de variância a um fator – grupos GI, GIIA e GIIB diferem entre si
p**: teste de Bonferroni – GIIA difere de GI

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, DAE : diâmetro do átrio esquerdo, Et/At: relação entre a onda E e onda A analisada pelo Doppler tecidual. %: porcentagem, mm: milímetros, m/s: metros por segundo, M ± DP: média ± desvio padrão

Apresentaram dilatação de câmaras esquerdas seis (12%) pacientes do grupo GI, 13 (42%) pacientes do grupo GIIA e oito (32%) pacientes do grupo GIIB ($p=0,008$). Os grupos GIIA e GIIB não diferem entre si ($p=0,396$) e diferem significativamente do grupo GI ($p=0,003$). (Figura 3)

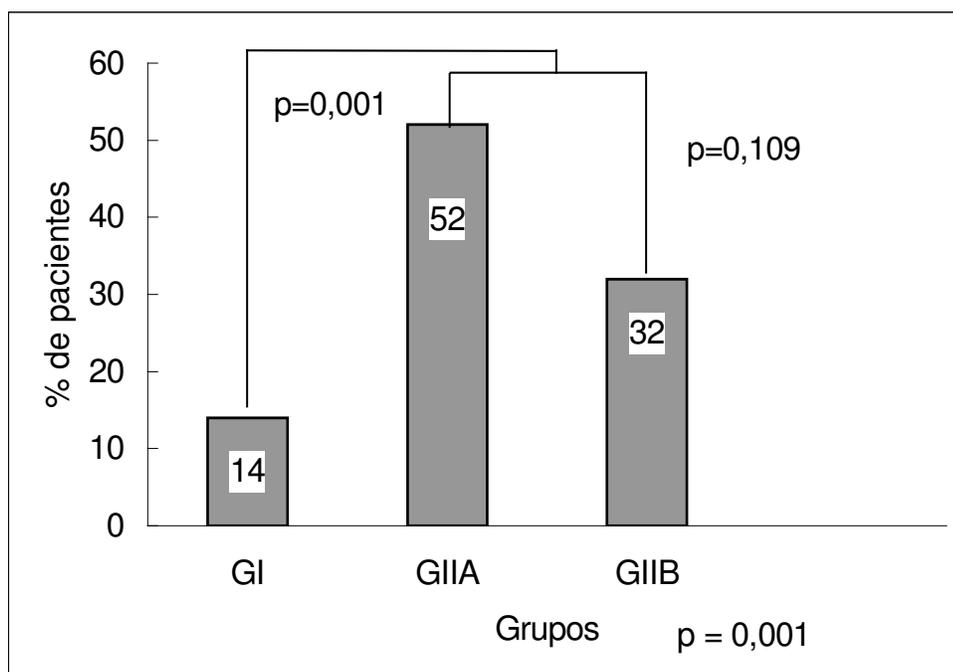
Figura 3 – Distribuição da prevalência de dilatação de câmaras esquerdas analisada pelo ecocardiograma, segundo os grupos estudados



A disfunção ventricular foi observada em sete (14%) pacientes do grupo GI, em 16 (52%) pacientes do grupo GIIA e em oito (32%) pacientes do grupo GIIB ($p= 0,001$). O grupo GIIA e o grupo GIIB não diferem entre si ($p=0,109$) e diferem significativamente do grupo GI

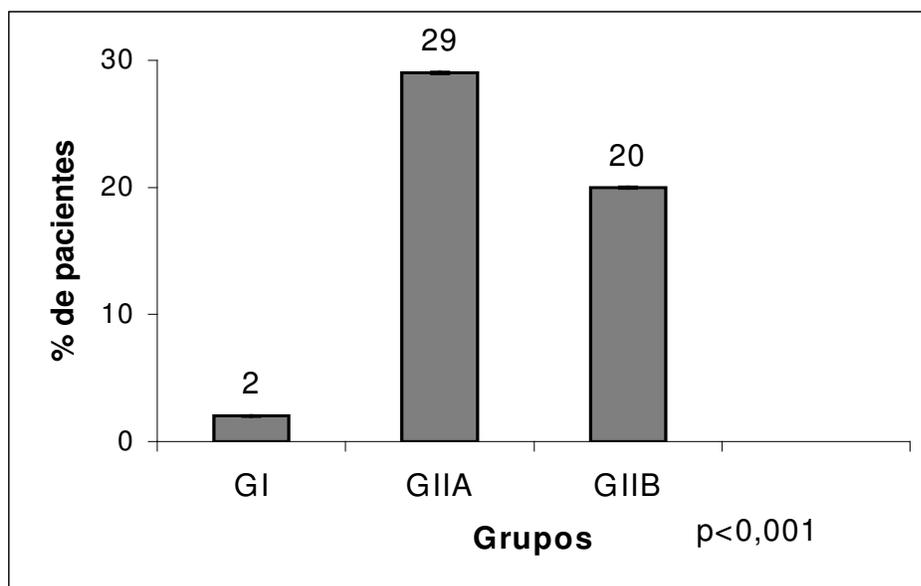
($p=0,001$) (Figura 4). Na análise univariada de risco relativo (RR), observou-se uma associação positiva de disfunção ventricular dos grupos GIIA e GIIB em relação ao grupo GI. Os pacientes do grupo GIIA tem RR positivo de 3,69 (IC 95%= 1,71-7,94; $p<0,001$). Os pacientes do grupo GIIB tem RR positivo de 2,72 (IC 95%= 1,13-6,54; $p=0,024$).

Figura 4 - Distribuição da prevalência de disfunção ventricular analisada pelo ecocardiograma, segundo os grupos estudados



Disfunção ventricular sistólica (DS) foi observada em um (2%) paciente do grupo GI, em nove (29%) pacientes do grupo GIIA e em cinco (20%) pacientes do grupo GIIB ($p<0,001$) (Figura 5).

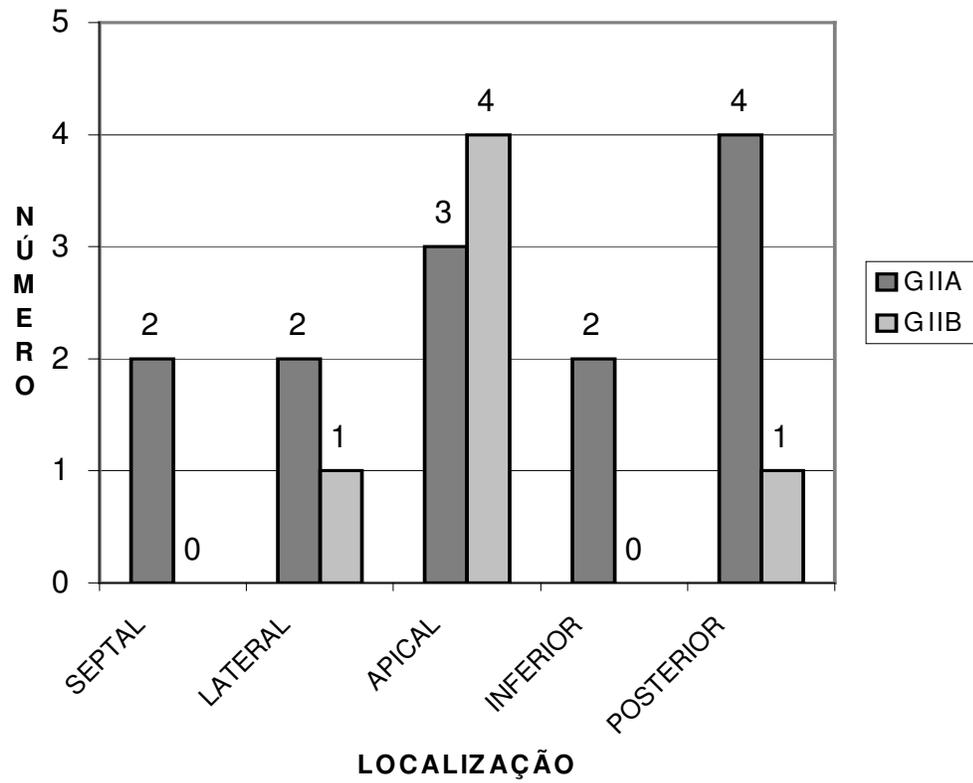
Figura 5 - Distribuição da prevalência de disfunção ventricular sistólica analisada pelo ecocardiograma, segundo os grupos estudados



Os pacientes do grupo GI não apresentaram disfunção ventricular sistólica global, observada em quatro (13%) pacientes do grupo GIIA e em dois (8%) pacientes do grupo GIIB ($p=0,020$).

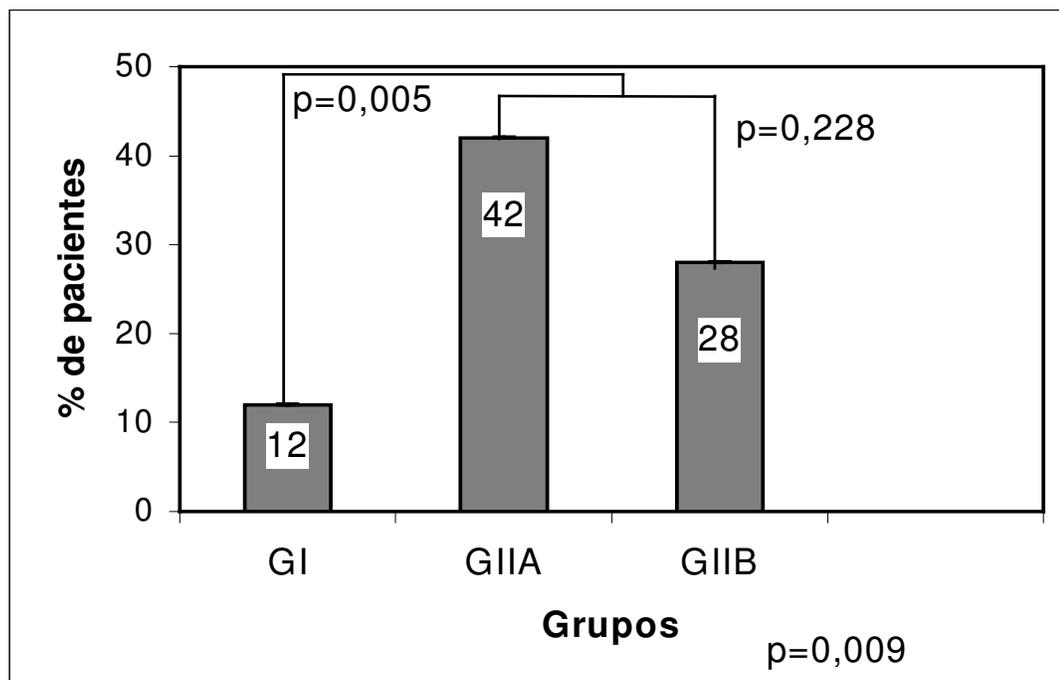
Apresentaram disfunção sistólica regional 12 (11,3%) pacientes. Um (2%) paciente do GI, sete (23%) pacientes do grupo GIIA e quatro (16%) pacientes do grupo GIIB ($p= 0,005$). No grupo GI, a disfunção sistólica regional foi observada na região apical. Na Figura 6, observa-se a frequência absoluta e localização das disfunções sistólicas regionais nos grupos GIIA e GIIB. Nestes grupos, a região apical também foi a mais acometida.

Figura 6 – Distribuição das freqüências absolutas e localização das disfunções sistólicas regionais nos grupos GIIA e GIIB



A disfunção ventricular diastólica foi observada em seis (12%) pacientes do grupo GI, em 13 (42%) pacientes do grupo GIIA e em sete (28%) pacientes do grupo GIIB. ($p=0,009$). Os grupos GIIA e GIIB não diferem entre si ($p=0,228$) e diferem significativamente do grupo GI ($p=0,005$) (Figura 7).

Figura 7- Distribuição da prevalência de disfunção ventricular diastólica analisada pelo ecocardiograma, segundo os grupos estudados



4.1.6 Peptídeo Natriurético Tipo B

Não houve diferença estatística na comparação das médias dos valores plasmáticos do BNP entre os grupos ($p=0,121$). A estatística descritiva dos valores do BNP está resumida na Tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição dos valores plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B (BNP) em pg/ml, segundo os grupos estudados

Grupos(N)	M \pm DP	MEDIANA	PERCENTIS (25% - 75%)	MÍNIMO	MÁXIMO
GI (50)	30,28 \pm 88,4	8,3	5,0 – 12,9	5,0	460,0
GIIA (31)	65,65 \pm 193,9	12,3	5,0 – 20,1	5,0	946,0
GIIB (25)	24,15 \pm 82,4	5,0	5,0 - 10,3	5,0	419,0

Nota – variável analisada com transformação log
 Análise de variância a um fator - $p= 0,121$
 N: número de participantes de cada grupo, M \pm DP: média \pm desvio padrão, pg/ml: picogramas por mililitros

4.2 PRIMEIRA REAVALIAÇÃO

Retornaram para a primeira reavaliação 73 (58%) pacientes em um período médio de $6,7 \pm 2,6$ meses após a inclusão no estudo. Destes, 40 (80 %) pacientes eram do grupo GI, 17 (54,8%) pacientes do grupo GIIA e 16 (64%) pacientes do grupo GIIB.

Seis pacientes que apresentaram disfunção ventricular sistólica (quatro do grupo GIIA e dois do grupo GIIB) receberam tratamento medicamentoso: todos com captopril, sendo que em um deles se associou também o carvedilol. Três destes pacientes (dois do GIIA e um do GIIB) receberam tratamento antiarrítmico associado (amiodarona). Dois pacientes, que apresentaram elevada densidade de extrassístoles ventriculares sem apresentar disfunção ventricular sistólica, foram tratados com antiarrítmicos, um com cloridrato de sotalol e outro com amiodarona.

Nesse período, um paciente do grupo GIIA apresentou acidente vascular cerebral isquêmico (AVC) não fatal, quatro meses (124 dias) após a inclusão no estudo. Este paciente é do sexo masculino e tinha 41 anos. O ECG apresentou-se com ritmo sinusal, área inativa ântero-septal e alteração difusa da repolarização ventricular. Na radiografia de tórax, a área cardíaca estava aumentada com ICT de 0,52. O ECO1 mostrou disfunção sistólica (FEVE de 39%), dilatação do ventrículo esquerdo com DDVE de 61 mm e disfunção diastólica com Et/At de 0,66 m/s. No eletrocardiograma dinâmico de 24 horas foi observada a presença

de EVS polimórficas e isoladas, com total de 816 EVS/24 horas. O valor do SDNN foi de 124, do ISDANN foi de 111, do ISDNN foi de 53, da rMSSD foi de 27 e do pNN50 foi de 6. O valor do BNP foi de 588 pg/ml.

4.2.1 Eletrocardiograma

Em relação ao ECG, todos os pacientes do grupo GI permaneceram com ECG normal, e todos os pacientes do grupo GIIA permaneceram com ECG alterado. Dos 17 pacientes do grupo GIIB, cinco (29%) estavam sem alterações eletrocardiográficas nesse momento.

4.2.2 Radiografia de Tórax

Em relação ao ICT, as médias foram de $0,42 \pm 0,04$, $0,45 \pm 0,05$ e $0,45 \pm 0,03$, respectivamente nos grupos GI, GIIA e GIIB. Os grupos GIIA e GIIB não diferiram entre si ($p=0,359$) e diferiram do grupo GI ($p=0,008$). Comparando-se com o ICT do momento de inclusão, observou-se que este índice não se alterou ao longo das duas avaliações nos grupos estudados ($p=0,208$).

4.3 SEGUNDA REAVALIAÇÃO

Todos os pacientes retornaram num período médio de 12,7 \pm 1,7 meses após a inclusão no estudo. Os grupos não apresentaram diferença de comportamento entre as avaliações em relação às seguintes variáveis: média da PAS (p= 0,343), média da PAD (p= 0,574), média da FC (p=0,288) e média do IMC (p=0,246) .

Dos seis pacientes com disfunção ventricular sistólica inicialmente tratados, dois apresentaram sintomas de insuficiência cardíaca esquerda necessitando acréscimo de diurético no esquema terapêutico. Nesse período, uma paciente do grupo GIIA morreu, com diagnóstico de morte súbita, 15 meses após a inclusão no estudo. A paciente tinha 39 anos e seu ECG apresentava ritmo sinusal, BDASE, área inativa anterior, extrassistolia ventricular isolada e alteração difusa da repolarização ventricular. Na radiografia de tórax, a área cardíaca era aumentada com ICT de 0,55. O ECO1 mostrou disfunção sistólica com FEVE de 31% e acinesia septal, apical e posterior do ventrículo esquerdo. Também apresentou dilatação do ventrículo esquerdo com DDVE de 65 mm e disfunção diastólica com Et/At de 0,87 m/s. Na eletrocardiografia dinâmica de 24 horas, apresentou EVS polimórficas muito freqüentes, com total de 10.575 EVS/24 H e 68 episódios de TVNS. Os valores do SDNN foi de 125, do ISDANN foi de 112 , do ISDNN foi de 55, da rMSSD foi de 56 e do pNN50 foi de 30. O valor do BNP foi de 946 pg/ml.

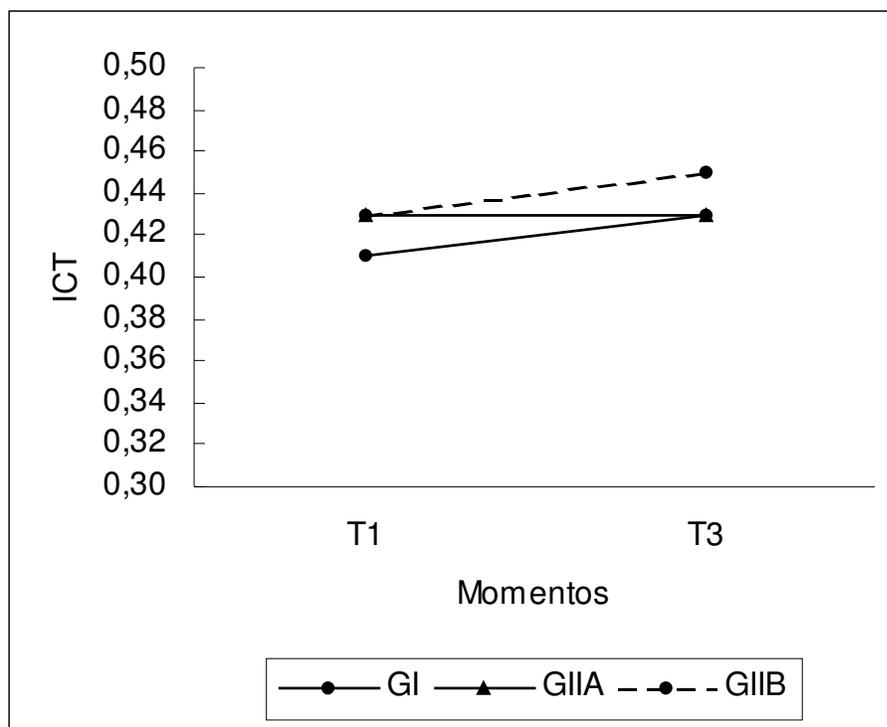
4.3.1 Eletrocardiograma

Todos os pacientes do grupo GIIA permaneceram com alterações no ECG. Seis (24%) pacientes do grupo GIIB apresentaram ECG normal. Oito (16%) pacientes do grupo GI evoluíram com anormalidades no ECG, sendo 1 (2%) com anormalidades características de doença de Chagas (distúrbio de condução do ramo direito).

4.3.2 Radiografia de Tórax

Na análise do ICT, as médias dos grupos GI, GIIA e GIIB foram respectivamente: $0,43 \pm 0,04$; $0,43 \pm 0,05$, $0,45 \pm 0,04$. Em relação ao momento de inclusão, observou-se que os grupos não diferiram ao longo das avaliações ($p=0,219$) (Figura 8).

Figura 8 – Valores médios do índice cardiotorácico (ICT) no momento da inclusão (T1) e na segunda reavaliação (T3), nos grupos estudados



Análise de variância com medidas repetidas – $p=0,219$

4.3.3 Ecocardiograma Bidimensional com Doppler Tecidual

Foram submetidos ao segundo ecocardiograma 50 (100%) pacientes do grupo GI, 30 (97%) do grupo GIIA, 25 (100%) do grupo GIIIB. Os valores médios das variáveis analisadas em cada grupo apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre si e são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 – Comparação das médias das variáveis obtidas no segundo ecocardiograma, segundo os grupos estudados

grupos	GI (50)	GIIA (31)	GIIB (25)	p*	p**
variáveis	M ± DP	M ± DP	M ± DP		
FEVE (%)	68,64 ± 5,2	63,63 ± 9,0	65,48 ± 8,0	0,010	< 0,05
DDVE (mm)	49,64 ± 4,0	52,23 ± 4,2	51,28 ± 5,5	0,040	< 0,05
DAE (mm)	33,69 ± 7,1	37,53 ± 4,0	37,28 ± 4,0	0,005	< 0,05§
Et/At (m/s)	1,27 ± 0,3	1,00 ± 0,3	1,08 ± 0,3	0,002	< 0,05

Nota – p*: análise de variância a um fator - os grupos GI, GIIA e GIIB diferem entre si

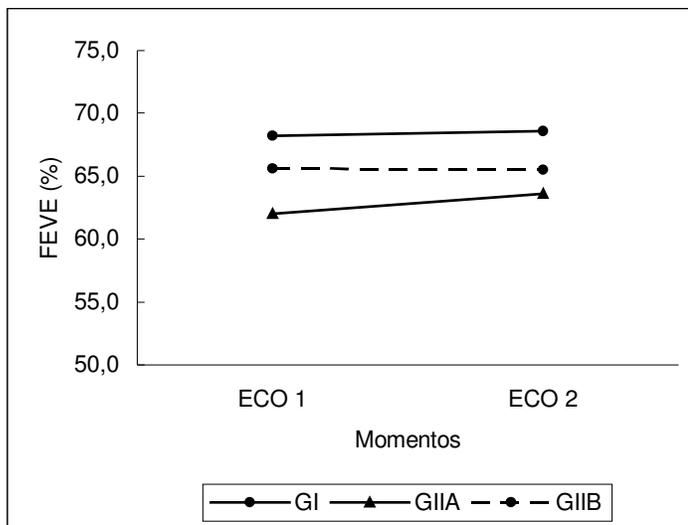
P**: Teste de Bonferroni: p< 0,05: grupo GIIA difere do grupo GI

p< 0,05§: grupos GIIA e GIIB diferem do grupo GI

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, DAE: diâmetro do átrio esquerdo, Et/At: relação entre a onda Et e onda At. %: percentagem, mm: milímetros, m/s: metros por segundo, M ± DP: média ± desvio padrão

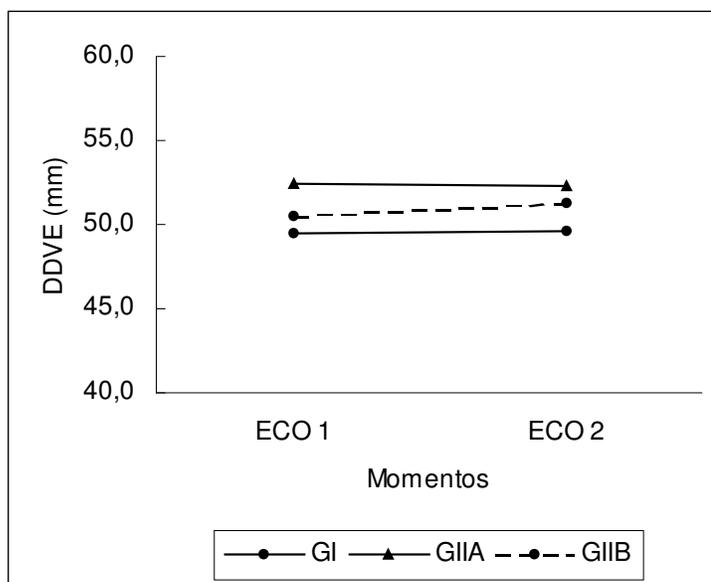
Os grupos não se alteraram ao longo das avaliações em relação às quatro variáveis avaliadas: FEVE (p=0,511) (Figura 9); DDVE (p=0,472) (Figura 10); DAE (p=0,272) (Figura 11) e Et/At (p= 0,275) (Figura 12).

Figura 9 – Valores médios da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) no primeiro (ECO1) e segundo (ECO2) ecocardiograma, segundo os grupos estudados



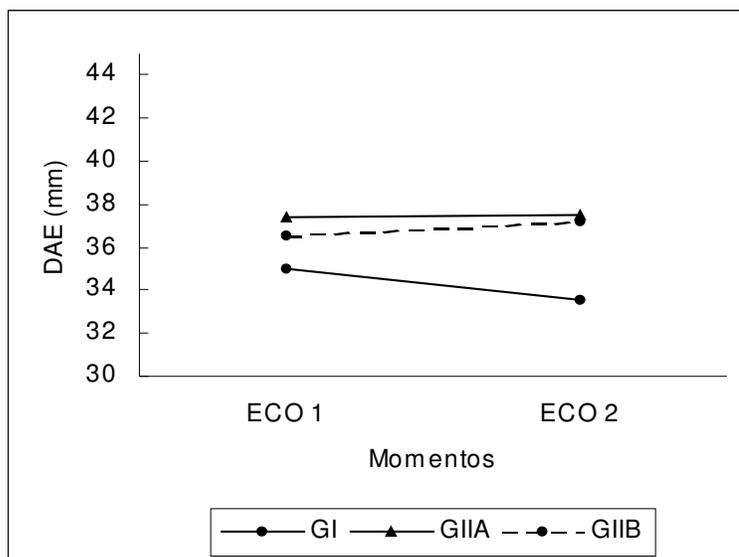
Análise de variância com medidas repetidas – $p=0,511$

Figura 10 – Valores médios do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE) no primeiro (ECO1) e segundo (ECO2) ecocardiograma, segundo os grupos estudados



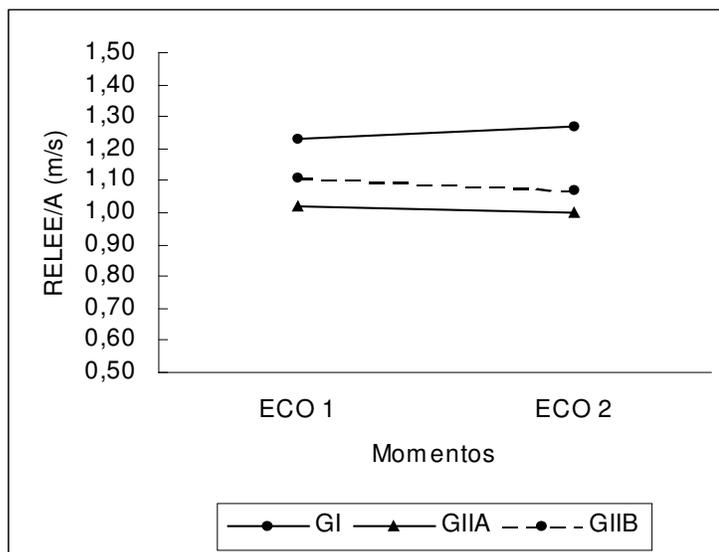
Análise de variância com medidas repetidas – $p=0,472$

Figura 11 – Valores médios do diâmetro do átrio esquerdo (DAE) no primeiro (ECO1) e segundo (ECO2) ecocardiograma, segundo os grupos estudados



Análise de variância com medidas repetidas – $p=0,272$

Figura 12 – Valores médios da relação entre onda Et e onda At (Et/At) no primeiro (ECO1) e segundo (ECO2) ecocardiograma, segundo os grupos estudados



Análise de variância com medidas repetidas – $p=0,275$

Não houve diferenças nas avaliações entre o ECO 1 e ECO 2 em relação às frequências de:

- ✓ dilatação de câmaras esquerdas nos grupos GI (0,317);
GIIA (p=0,257) e GIIB (p=0,05)
- ✓ disfunção ventricular nos grupos GI (p= 0,655), GIIA (p=1,000) e GIIB (p=0,655)
- ✓ disfunção ventricular sistólica nos grupos GI (p= 1,000);
GIIA (p=0,317) e GIIB (p=1,000)
- ✓ disfunção ventricular sistólica global nos grupos GI (p= 1,000);
GIIA (p=1,000) e GIIB (p=0,564)
- ✓ disfunção sistólica regional nos grupos GI (p=1,000);
GIIA (p=1,000) e GIIB (p=0,317)
- ✓ disfunção ventricular diastólica nos grupos GI (p=0,655);
GIIA (p=0,317) e GIIB (p = 0,655)

4.4 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÕES E CORRELAÇÕES

4.4.1 Índice cardiotorácico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Não houve correlação entre ICT e FEVE nos grupos estudados: GI ($r = 0,17$, $p = 0,225$); GIIA ($r = -0,32$, $p = 0,069$) e GIIIB ($r = -0,30$, $p = 0,142$).

4.4.2 Índice cardiotorácico e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

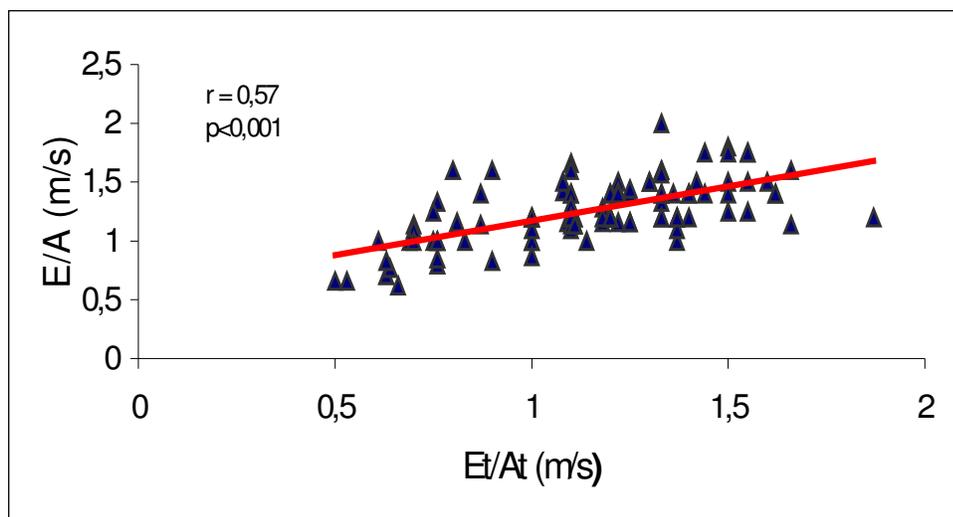
Não houve correlação entre ICT e DDVE nos grupos estudados: GI ($r = -0,11$, $p = 0,436$); GIIA ($r = 0,35$, $p = 0,051$) e GIIIB ($r = 0,16$; $p = 0,427$).

4.4.3 Relação Et/At e E/A

Houve correlação positiva e significativa entre os valores das relações entre onda E e onda A analisadas pelo Doppler tecidual (Et/At) e pelo Doppler pulsado (E/A) ($r = 0,57$; $p < 0,01$) (Figura 13).

Figura 13 – Correlação entre as relações entre a onda E e a onda A do primeiro ecocardiograma, analisadas pelo Doppler

tecidual (Et/At) e pelo Doppler pulsado (E/T) - coeficiente de Pearson



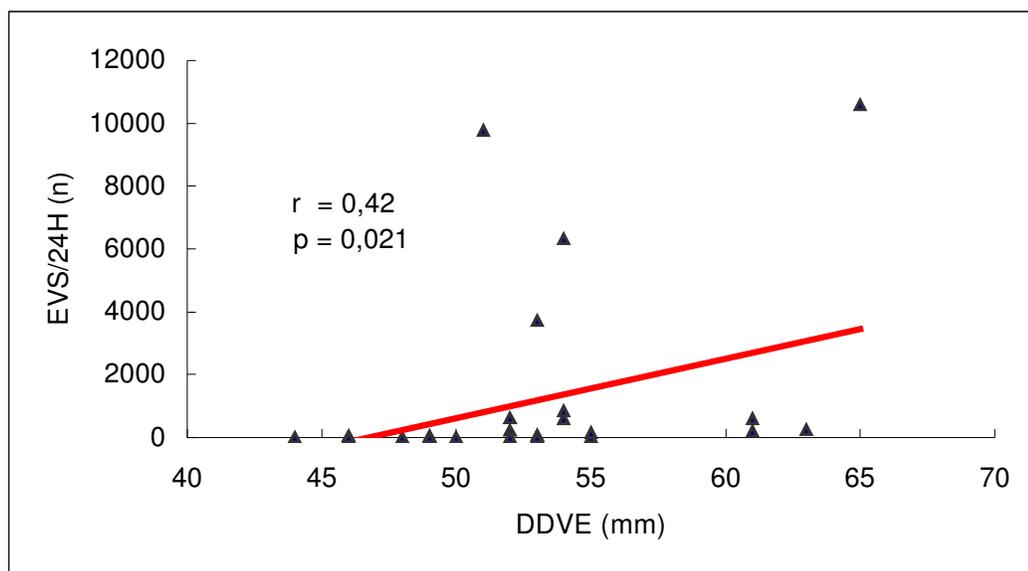
Na análise de concordância da presença de disfunção ventricular diastólica pelos dois métodos, observou-se que dos 26 pacientes com $Et/At < 1$ m/s, 10 (38,5%) apresentaram também $E/A < 1$ m/s, com índice de Kappa = 0,44.

4.4.4 Arritmia ventricular e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

Não houve correlação entre EVS/24H e o DDVE no grupo GI ($r = 0,07$; $p=0,797$) e no GIIB ($r = 0,20$; $p=0,338$).

Houve correlação positiva e significativa entre EVS/24H e o DDVE no grupo GIIA ($r= 0,42$; $p=0,020$) (Figura 14)

Figura 14 – Correlação entre extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo ecocardiograma dinâmico de 24 horas e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE) obtido no primeiro ecocardiograma - grupo GIIA (coeficiente de Spearman)

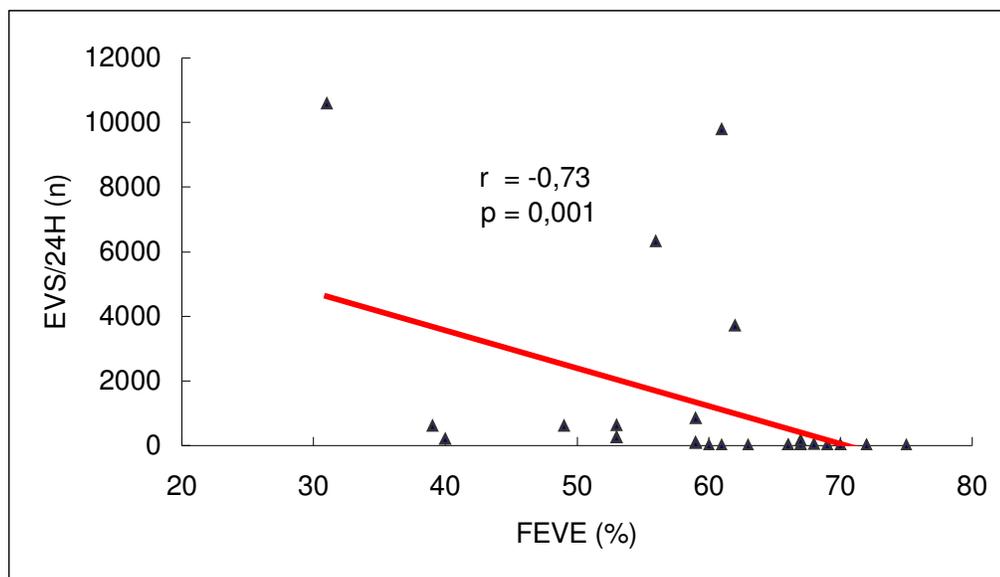


4.4.5 Arritmia ventricular e disfunção do ventrículo esquerdo

Não houve correlação entre EVS/24H e a FEVE no GI (r = -0,07; p=0,622) e no GIIB (r = -0,27; p=0,205).

Houve correlação negativa e significativa entre EVS/24H e a FEVE no grupo GIIA (r= -0,73; p=0,001) (Figura 15)

Figura 15 – Correlação entre extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo ecocardiograma dinâmico de 24 horas e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) obtida no primeiro ecocardiograma - grupo GIIA (coeficiente de Spearman)



Houve associação positiva entre a média de EVS/24 H em relação à presença de disfunção ventricular, disfunção ventricular sistólica e disfunção ventricular diastólica no grupo GIIA. (Tabelas 9,10 e 11).

Tabela 9 – Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) de extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas em relação à presença de disfunção ventricular (DV),

avaliada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados

GRUPOS	DV PRESENTE			DV AUSENTE			P *
	N	M	DP	N	M	DP	
GI	7	1,0	1,9	41	60,3	173,3	0,307
GIIA	16	1491,0	2964,0	14	735,0	2602,0	0,033
GIIB	7	229,1	357,5	17	68,6	266,9	0,189

Nota – p*: Teste de Mann-Whitney
DV: disfunção ventricular
N: número

Tabela 10 – Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) de extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas em relação à presença de disfunção ventricular sistólica (DS), avaliada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados

GRUPOS	DS PRESENTE			DS AUSENTE			P *
	N	M	DP	N	M	DP	
GI	1	0,0	0,0	47	52,8	162,8	**
GIIA	9	519,0	3698,0	21	545,9	2123,0	0,007
GIIB	4	374,2	433,7	20	63,7	245,8	0,348

Nota – p*: Teste de Mann-Whitney
** Não foi possível analisar
DS: disfunção ventricular sistólica
N: número

Tabela 11 – Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) de extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas

em relação à presença de disfunção ventricular diastólica (DD), avaliada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados

GRUPOS	DD PRESENTE			DD AUSENTE			P *
	N	M	DP	N	M	DP	
GI	6	1,2	2,0	42	58,9	171,5	0,474
GIIA	13	1814,0	3222,0	17	621,3	2360,0	0,019
GIIB	6	154,7	326,8	18	102,4	295,8	0,458

Nota – p*: Teste de Mann-Whitney
 DD: disfunção ventricular diastólica
 N: número

4.4.6 Arritmia ventricular e índices de variabilidade da frequência cardíaca

Não houve correlação entre EVS/24H e os índices de VFC, nos grupos estudados (Tabela 12).

Tabela 12 – Análise da correlação entre extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) e índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) avaliados pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas nos grupos estudados

ÍNDICES GRUPOS (N)		ISDNN	ISDANN	ISDNN	RNSSD	pNN50
GI (48)	R	0,285	0,246	0,131	0,143	0,127
	P	0,050	0,090	0,370	0,329	0,388
GIIA (30)	R	-0,023	-0,059	-0,051	0,281	0,253
	P	0,900	0,754	0,786	0,131	0,175
GIIIB (24)	R	-0,282	-0,268	-0,153	-0,135	-0,170
	P	0,180	0,205	0,473	0,526	0,424

Nota – Correlação analisada pelo coeficiente de Spearman

SDNN: desvio padrão ciclos R-R

SDANN: desvio padrão da média de todos os segmentos de cinco minutos

ISDNN: média do desvio padrão de todos os segmentos de cinco minutos

rMSSD: raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças entre ciclos adjacentes

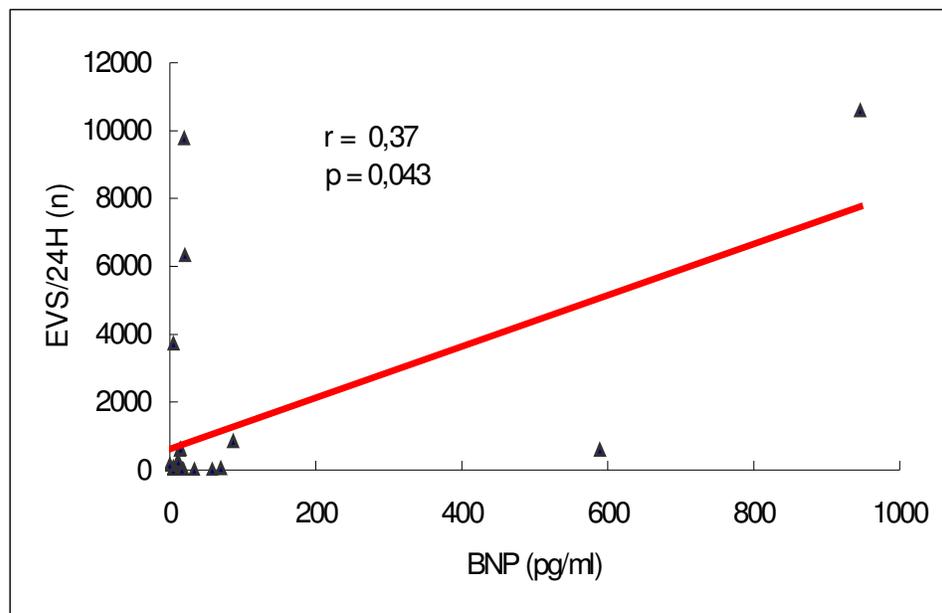
pNN50: percentual de variação maior que 50 ms entre os ciclos normais sucessivos

4.4.7 Arritmia ventricular e peptídeo natriurético tipo B

Não houve correlação entre EVS/24H e BNP nos grupos GI ($r = -0,15$; $p=0,286$) e GIIB ($r = -0,32$; $p= 0,130$).

Houve uma correlação positiva e significativa entre EVS/24H e BNP no GIIA. ($r=0,37$; $p=0,043$) (Figura 16).

Figura 16 – Correlação entre extrassístoles ventriculares em 24 horas (EVS/24H) analisadas pelo ecocardiograma dinâmico de 24 horas e o valor plasmático do peptídeo natriurético tipo B (BNP) – grupos GIIA (coeficiente de Spearman)



4.4.8 Disfunção do ventrículo esquerdo e valor plasmático do peptídeo natriurético tipo B

Não houve correlação entre a FEVE e BNP nos grupos estudados: GI ($r = 0,55$; $p=0,622$); GIIA ($r = -0,33$; $p=0,065$) e no GIIB ($r = 0,11$; $p=0,575$).

Não houve associação entre a presença de disfunção ventricular, disfunção ventricular sistólica, disfunção ventricular diastólica e BNP nos grupos estudados (Tabelas 13, 14 e 15).

Tabela 13 - Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) do peptídeo natriurético tipo B (BNP) em relação à presença de disfunção ventricular (DV), analisada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados

GRUPOS	DV PRESENTE			DV AUSENTE			P *
	N	M	DP	N	M	DP	
GI	7	8,5	8,7	43	33,8	94,9	0,074
IIA	16	109,9	267,6	15	18,4	20,3	0,669
GIIB	8	7,6	5,5	17	31,9	99,8	0,411

Nota – p*: Teste de Mann-Whitney
 DV: disfunção ventricular
 N: número

Tabela 14 - Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) do peptídeo natriurético tipo B (BNP) em relação à

presença de disfunção ventricular sistólica (DS), analisada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados

GRUPOS	DS PRESENTE			DS AUSENTE			P *
	N	M	DP	N	M	DP	
GI	1	5	0,0	49	30,8	89,2	**
GIIA	9	180,3	344,7	22	18,8	23,1	0,186
GIIB	5	6,06	2,37	20	28,7	92,0	0,300

Nota – p*: Teste de Mann-Whitney

** Não foi possível analisar

DS: disfunção ventricular sistólica

N: número

Tabela 15 - Distribuição dos valores das médias (M) e desvios padrão (DP) do peptídeo natriurético tipo B (BNP) em relação à presença de disfunção ventricular diastólica (DD), analisada no primeiro ecocardiograma, nos grupos estudados

GRUPOS	DD PRESENTE			DD AUSENTE			P *
	N	M	DP	N	M	DP	
GI	6	9,13	9,4	44	33,2	93,9	0,153
GIIA	13	132,8	291,8	18	17,2	18,8	0,536
GIIB	7	7,9	5,8	18	30,4	97,1	0,608

Nota – p*: Teste de Mann-Whitney

DD: disfunção ventricular diastólica

N: número

5 DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Decorridos quase 100 anos desde a sua descrição, a doença de Chagas permanece ainda como grave problema de saúde pública no Brasil^{1,71,72,73}. Segundo a Organização Panamericana de Saúde, o desafio atual no manejo do paciente infectado é o diagnóstico precoce e a prevenção da evolução das formas clínicas da fase crônica, sendo prioritárias as pesquisas nesse nível⁷⁴.

Pacientes com cardiopatia chagásica crônica com anormalidades eletrocardiográficas, distúrbios de função ventricular e arritmias (mesmo potencialmente letais) podem permanecer assintomáticos por longos períodos. O real significado dessa ausência de correlação sintomática nas diversas fases evolutivas não foi devidamente estudado⁷⁵.

Neste estudo, foram avaliados 106 pacientes assintomáticos, selecionados no ambulatório de doença de Chagas do HC-UEL, cuja população é composta principalmente por doadores inaptos com sorologia reagente para *Trypanosoma cruzi* encaminhados por serviços de hemoterapia. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: GI, GIIA e GIIB, conforme características eletrocardiográficas e radiológicas já descritas.

A rigorosa seleção, à qual todos os pacientes foram submetidos para inclusão no estudo, foi fundamental para evitar

interferência de outras condições clínicas ou patologias cardíacas nos resultados.

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As características clínicas, no momento da inclusão no estudo, mostraram homogeneidade entre os grupos em relação às seguintes variáveis: média de idade, distribuição do sexo, distribuição da raça, média da FC, média de PAS, média de PAD e média do IMC. Esta homogeneidade foi importante para validar a comparação entre os grupos, pois estudos demonstraram que a frequência e a gravidade de comprometimento da função ventricular esquerda na doença de Chagas estão associadas à idade mais avançada e ao sexo masculino, independente da ausência de sintomas e de alterações eletrocardiográficas^{10,76,77,78}. É descrito que os níveis plasmáticos do BNP são influenciados pela idade, pelo sexo, pela FC, pelo IMC e pela presença de hipertensão arterial. Os valores são menores em obesos⁷⁹ e mais elevados no sexo feminino, com o aumento da FC, na presença de hipertensão arterial e, em ambos os sexos, em idades mais avançadas^{80,81,82,83}.

5.2 ELETROCARDIOGRAMA

O ECG desempenha papel importante no conhecimento da cardiopatia chagásica, pela sua importância nos estudos longitudinais e epidemiológicos, pelo seu valor diagnóstico e utilidade na avaliação prognóstica^{10,84}.

Neste estudo, os pacientes com alterações eletrocardiográficas foram classificados conforme a presença de alterações características (GIIA) e não características da doença de Chagas (GIIB).

No grupo GIIA, as alterações eletrocardiográficas mais prevalentes em primeiro lugar foram o BRD e o BDASE com frequência de 18% cada uma e, em segundo lugar, as áreas eletricamente inativas (16,6%). Estes achados são concordantes com a literatura, que apresenta prevalências de alterações variando com as populações estudadas. Em casuísticas de simples constatação, o BRD varia de 5 a 40%, a associação de BRD com BDASE varia de 1,3 a 25,3% e as áreas eletricamente inativas variam de 14,2 a 30,7%, sendo as maiores prevalências relacionadas a casuísticas hospitalares^{84, 85}. O BRD é a alteração mais característica, pois, além de muito prevalente, específica e de alto valor preditivo positivo, é rara em soronegativos abaixo de 50 anos⁸⁶. O achado de distúrbio de condução intraventricular é explicado por estudos anatomopatológicos que mostraram a predileção da doença pelo sistema excitocondutor, observando-se áreas de degeneração e fibrose principalmente na metade direita do feixe de Hiss, ramo direito, fascículo

ântero-superior esquerdo e menor no pósterio-inferior¹⁰. No presente estudo as alterações da repolarização no grupo GIIA quando consideradas em conjunto, tiveram freqüência de 22%, semelhantes a relatos da literatura, cuja freqüência varia de 4,9 a 30,92%⁸⁴.

No grupo GIIIB as alterações mais prevalentes foram a ARIL (27%) e a SVE (23,1%). Quando analisadas em conjunto, as alterações de repolarização tiveram freqüência de 54%. Estes achados são superiores aos descritos na literatura. Porém os estudos não distinguem pacientes com alterações características e não características de doença de Chagas.

Não foi observada a ocorrência de fibrilação atrial, provavelmente porque esta arritmia está relacionada à fase mais avançada da miocardiopatia, tem baixa prevalência (1,3 a 5,5%) e é referida como de mau prognóstico⁸⁴.

Como o significado clínico de alterações do ECG em indivíduos assintomáticos ainda não está bem estabelecido, é possível encontrar assintomáticos entre os indivíduos com evolução recente para a fase crônica e que apresentam discretas alterações no ECG e até naqueles com alterações eletrocardiográficas mais avançadas⁷⁵.

Em estudos longitudinais, apesar da não identificação da presença de sintomas, observou-se pior prognóstico nos pacientes

infectados com ECG alterado. Forichon apud Marin-Neto⁷⁵, em seguimento de 885 pacientes infectados por 10 anos em Bambuí, Minas Gerais, demonstrou que os indivíduos com ECG normal apresentavam sobrevida de 97,4%, comparável à dos soronegativos. Porém, a sobrevida daqueles com ECG anormal foi de 61,3%, estabelecendo uma relação de risco nove vezes maior nesse grupo⁷⁵. Maguire *et al.*⁸⁶, avaliando 1017 indivíduos infectados em zona endêmica na Bahia, observou que a ocorrência de BRD correlacionou-se com aumento de mortalidade de 7,3 vezes em relação aos soropositivos com ECG normal.

5.3 RADIOGRAFIA DE TÓRAX

O estudo radiológico do tórax constitui método propedêutico de rotina na avaliação inicial de pacientes com doença de Chagas, visando detectar comprometimento cardíaco e caracterizar a forma clínica da doença. Naqueles com cardiopatia definida, além de fornecer elementos sobre a circulação pulmonar nos pacientes com insuficiência cardíaca, a presença de aumento significativo do ICT representa um indicador de gravidade e de pior prognóstico⁸⁷. Para detecção de disfunção ventricular esquerda em pacientes sem cardiopatia definida, porém, o seu valor é questionável⁸⁸.

Estudos avaliando miocardiopatias de outras etiologias demonstraram uma fraca correlação negativa entre ICT e FEVE, o que

permitiu concluir que o valor do ICT não avalia com acuidade o grau de disfunção ventricular^{89,90}.

Avaliando a correlação do ICT com parâmetros ecocardiográficos na doença de Chagas, dois estudos foram publicados com resultados conflitantes. Pereira-Barretto *et al.*⁹¹, analisando as variáveis: diâmetro transverso do coração e o ICT obtidos na radiografia de tórax e os diâmetros sistólicos, diastólicos e a variação do encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo (delta D%) obtidos no ecocardiograma, observaram uma forte correlação positiva entre o diâmetro transverso do coração e os diâmetros sistólicos e diastólicos do ventrículo esquerdo, e uma forte correlação negativa entre o ICT e o delta D%. Em outro estudo realizado por Perez *et al.*⁸⁸, foi observada uma fraca correlação negativa entre ICT e FEVE e uma fraca correlação positiva entre ICT e DDVE. Isso possibilitou aos autores concluir que o estudo radiológico do tórax não foi indicador acurado da presença de disfunção ventricular esquerda e que sua utilização como método de rastreamento na abordagem inicial do paciente com doença de Chagas deveria ser reavaliada. Em nosso estudo, os valores médios do ICT foram semelhantes entre os grupos, e não houve correlação significativa entre ICT e DDVE, e entre ICT e FEVE nos grupos estudados.

Como a disfunção ventricular sistólica constitui o mais importante fator prognóstico na doença de Chagas^{92, 43}, nossos resultados

reforçam a importância de outros métodos diagnósticos para avaliar a presença de disfunção ventricular em pacientes com ECG alterado, mesmo assintomáticos.

5.4 ELETROCARDIOGRAMA DINÂMICO DE 24 HORAS

A utilização do eletrocardiograma dinâmico de 24 horas na doença de Chagas tem permitido melhor conhecimento das suas anormalidades elétricas, do comportamento das alterações eletrocardiográficas transitórias, colaborando no estabelecimento do grau de risco e no controle de procedimentos terapêuticos ⁹³.

A arritmia ventricular foi reconhecida desde os relatos iniciais da forma cardíaca da doença de Chagas, e sua presença foi associada com maior incidência de morte súbita⁹⁵. Algumas características, porém, como a sua prevalência nas diferentes formas clínicas e as relações com sintomas e disfunção ventricular ainda não estão bem definidas e diferem de um estudo para outro, dependendo da amostra populacional e da metodologia empregada ¹⁷.

Neste estudo, foi comparada a prevalência de arritmia ventricular entre os grupos. Os grupos GIIA (76,6%) e GIIB (75%) tiveram prevalência semelhante e significativamente maior que o grupo GI (45,8%).

Carrasco *et al.*¹⁶, analisando 3 grupos de pacientes: um com ECG normal, um com disfunção ventricular regional e outro com disfunção ventricular global, observaram prevalências de arritmia ventricular em 30%, 53% e 88% dos pacientes, respectivamente. Rassi Junior *et al.*¹⁷ encontraram prevalências maiores: 85% na população normal, 74% na FI e 88% nas formas cardíacas, mas não discriminaram se estes indivíduos eram sintomáticos ou assintomáticos.

Quando analisada a frequência de EVS nos grupos, a média de EVS/24 horas foi significativamente maior no grupo GIIA do que nos grupos GIIB e GI. Pacientes com elevada frequência de EVS por hora foram observados nos 3 grupos: 4% do GI, 20% do GIIA e 8% do GIIB, sem significância estatística. Na literatura, foram encontradas semelhanças em relação à incidência, ao número e à complexidade das EVS entre indivíduos na FI e sem cardiopatia. Como a ocorrência de arritmias aumenta proporcionalmente ao grau de comprometimento verificado no ECG de repouso, as EVS são menos frequentes nos pacientes com forma crônica com alterações mínimas do ECG e mais frequentes e complexas quando o paciente apresenta alterações características, principalmente quando associadas à disfunção do ventrículo esquerdo⁹³.

Observou-se prevalência de TVNS em 16,6% do grupo GIIA e 2% do grupo GI, menos frequente do que as observadas por Rassi

Junior et al.¹⁷: 42% em grupo de chagásicos com ECG característico, 16% em pacientes com ECG não característico e 1% de pacientes na FI.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) consiste numa contínua mudança nos intervalos R-R, representando assim um mecanismo de controle cardíaco que visa à adaptação de acordo com as atividades realizadas e as alterações hemodinâmicas e metabólicas. A VFC permite avaliar a atividade autonômica sobre o nó sinusal e tem sido usada como indicadora de risco em pacientes com doença coronária e insuficiência cardíaca, além de sua alteração ser considerada um sinal precoce de neuropatia visceral em diabéticos^{18,94}.

As alterações são moduladas, principalmente, pelo sistema nervoso autônomo, com o parassimpático diminuindo a FC e aumentando a VFC, e o simpático aumentando a FC e diminuindo a VFC. Como a estimulação parassimpática resulta numa resposta rápida e de curta duração, os índices baseados na comparação entre a duração de dois ciclos R-R adjacentes (pNN50 e rMSSD) refletem predominantemente o tônus vagal. Como a estimulação simpática tarda alguns segundos para se manifestar, os índices baseados na medida dos intervalos RR individualmente (SDNN, SDANN e ISDNN) representam a variabilidade global e refletem a atividade de ambos, parassimpático e simpático⁹⁴.

Na patogênese da miocardite chagásica crônica, motivo de intensa controvérsia, cinco mecanismos podem ser considerados: 1) lesão

direta do tecido pelo *Trypanosoma cruzi*; 2) teoria neurogênica por disfunção do sistema nervoso autônomo; 3) doença microvascular; 4) reações imunológicas e 5) alterações na matriz extracelular²¹. Particular interesse desperta a teoria neurogênica, cuja literatura demonstra resultados na capacidade de resposta simpática e/ou parassimpática desde sua normalidade em pacientes chagásicos assintomáticos até redução da função autonômica, nas várias fases da cardiopatia^{18, 19, 21, 93}.

Neste estudo, não houve diferença significativa entre as médias dos índices de VFC nos grupos estudados e nem correlação significativa entre os índices analisados e a média de EVS/24 H.

Nossos resultados são comparáveis aos observados por Octávio *et al.*²², que avaliaram 63 pacientes chagásicos divididos em 2 grupos conforme alterações no ECG: um grupo com alterações mínimas e outro grupo com alterações características de doença de Chagas, acompanhados ou não de disfunção ventricular. Os autores não observaram diferença entre os grupos em relação à variabilidade instantânea da FC (pNN50 e rMSSD) e concluíram que a eventual alteração autonômica dos pacientes chagásicos não compromete a VFC, pelo menos durante esta fase intermediária ou assintomática da enfermidade.

Outros estudos demonstraram diferença entre pacientes quando comparados a um grupo controle. Menezes Junior *et al.*¹⁸, após

avaliarem 81 pacientes: 47 na FI e 34 na forma cardíaca comparados a 24 indivíduos normais, observaram redução da resposta simpática nos pacientes chagásicos em relação ao grupo controle, bem como uma diminuição global da função autonômica observada pela redução do SDANN em ambos os grupos de pacientes chagásicos. Ribeiro *et al.*⁹⁶, observaram que os pacientes com doença de Chagas têm índices vagais reduzidos, independentes da presença de disfunção ventricular regional ou global, após avaliar a VFC em 160 pacientes divididos em 3 grupos: função ventricular normal, disfunção sistólica regional e disfunção sistólica global comparados a um grupo controle de 26 indivíduos. Os valores dos índices de variabilidade instantânea (rMMSD e pNN50) foram reduzidos nos pacientes em comparação ao grupo controle. Não houve correlação entre os índices de VFC e o número de EVS/24H, bem como entre os índice de VFC e a FEVE.

5.5 ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL COM DOPPLER TECIDUAL

Os resultados da análise isolada das variáveis FEVE, DDVE, DAE e Et/At de forma quantitativa demonstraram diferença entre os grupos. As médias de FEVE e da Et/At foram progressivamente menores, e o DDVE e DAE progressivamente maiores nos grupos GI, GII B e GII A. Essas diferenças foram estatisticamente significativas quando se comparou o grupo GII A com o grupo GI. Estes resultados são comparáveis aos encontrados por Barros *et al.*⁹⁷ que avaliaram variáveis ecocardiográficas em dois grupos de pacientes, um com ECG normal, outro com ECG alterado, comparados a um grupo controle. Estes autores observaram diferença estatística da FEVE, do DDVE e do DAE entre o grupo com ECG alterado e o grupo com ECG normal.

Os grupos de pacientes com ECG alterado (GII A e GII B) apresentaram prevalência significativamente maior de dilatação de câmaras esquerdas, 42% e 32%, do que o grupo de pacientes com ECG normal (GI), 12%. A prevalência foi semelhante comparada aos resultados apresentados por Rigou *et al.*⁴⁰, que analisaram um grupo de doadores inaptos assintomáticos e encontraram 31% de dilatação de câmaras esquerdas, porém sem classificar os pacientes em relação à presença e o tipo de alterações no ECG.

No presente estudo, a disfunção ventricular e a disfunção ventricular sistólica foram mais freqüentes nos grupos GIIA (52% e 29%) e GIIIB (32% e 20%) quando comparados ao grupo GI (14% e 2%).

Na análise univariada de risco relativo (RR), observou-se que pacientes com alterações eletrocardiográficas características de doença de Chagas (GIIA) têm risco de 3,69 e que os pacientes com alterações eletrocardiográficas não características de doença de Chagas (GIIIB) têm risco de 2,72 vezes de apresentar disfunção ventricular do que os pacientes com ECG normal (GI).

Disfunção ventricular sistólica global caracterizada por FEVE abaixo de 50% foi observada em seis pacientes, quatro do grupo GIIA e dois do grupo GIIIB. FEVE abaixo de 40% foi observada em dois (6,5%) pacientes do grupo GIIA.

A disfunção ventricular sistólica, cuja prevalência na população geral é de 2 a 4%, é o substrato anatômico de cerca de 2/3 dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) ^{98,99}. O valor do ECG em identificar disfunção ventricular sistólica levando à insuficiência cardíaca foi avaliado por Davie *et al.* ¹⁰⁰, que observaram um valor preditivo positivo de 35% e um valor preditivo negativo de 98% para diagnóstico de disfunção ventricular sistólica em pacientes com ECG anormal. Estes autores concluíram que o ECG é um valioso instrumento de primeira linha de

investigação na suspeita de disfunção ventricular sistólica e que um ECG normal virtualmente excluiria a possibilidade e um ECG anormal seria indicação da realização de um ecocardiograma.

Estudando anormalidades no ECG e sua relação com função ventricular sistólica (volumes ventriculares e FE pela angiografia) na doença de Chagas, Casado *et al.*¹⁰¹ observaram uma relação entre a diminuição da função sistólica ventricular esquerda com a progressão e associação de anormalidades no ECG.

Em artigo de revisão, analisando aspectos epidemiológicos da síndrome da insuficiência cardíaca em diversas comunidades mundiais, Mendes e Cowie¹⁰² observaram que a doença de Chagas é ainda importante causa de IC na América do Sul. Mady *et al.*⁴³, avaliando pacientes com IC por doença de Chagas em classes funcionais da NYHA de II a IV, observaram que a FEVE é um importante índice para análise de sobrevida nestes grupos. Segundo a literatura, a disfunção sistólica na doença de Chagas, analisada pelo ecocardiograma, varia conforme a forma clínica da doença e a metodologia aplicada nos diversos trabalhos. Quando analisada a FI, encontram-se desde relatos de registro normal da função ventricular sistólica²⁴ até aumentos significativos das dimensões e volumes do VE e diminuição da FEVE em relação a um grupo controle¹⁰³. Quando comparados a FI e pacientes com alterações mínimas no ECG, Ianni *et al.*¹⁰⁴ não observaram diferença significativa entre os grupos em

relação à fração de encurtamento do ventrículo esquerdo. Pereira-Barretto *et al.*¹⁰⁵, porém, observaram uma prevalência de 4,5% de função ventricular deprimida em pacientes com ECG normal e 45,7 a 66% de presença de disfunção ventricular em pacientes com ECG alterado, dependendo da alteração eletrocardiográfica presente. Rigou *et al.*⁴⁰, analisando um grupo de pacientes assintomáticos, observaram a presença de 31% de aumento de cavidades (ventricular ou auricular). Perez *et al.*⁸⁸ obtiveram prevalência de 29% de disfunção ventricular global em grupo de chagásicos não selecionados.

Disfunção sistólica regional foi mais freqüente no grupo GIIA do que nos grupos GIIB e GI (respectivamente 23%, 16% e 2%). A região apical foi a mais acometida em todos os pacientes. Alterações segmentares da contratilidade são encontradas em até 74% dos pacientes chagásicos, sendo característica da doença de Chagas, principalmente quando localizada na região apical, na ausência de cardiopatia isquêmica¹⁰⁶. Aparício *et al.*¹⁰⁷, observaram 12% de hipocinesia do septo interventricular em pacientes assintomáticos com ECG normal, quando avaliados pelo modo M. Na FI, Ortiz *et al.*²⁵ observaram freqüência de 26% de alterações segmentares, restritas à região posteroapical, e Pereira-Barretto *et al.*²⁷ observaram freqüência de 15,8% de alteração segmentar na região apical. Câmara¹⁰⁸, avaliando pacientes com ECG alterado, observou freqüência de 68% de alterações segmentares, 64%

delas localizadas na região apical, e a presença de aneurisma apical em 42% dos pacientes.

A disfunção diastólica, avaliada através da análise da relação da amplitude da onda E e amplitude da onda A mensurados pelo Doppler tecidual da movimentação do anel mitral, foi mais freqüente que a disfunção sistólica, e foi significativamente mais freqüente no grupo GIIA e GIIIB do que no grupo GI.

O Doppler tecidual foi utilizado, pois sua sensibilidade na detecção de disfunção diastólica é maior do que o método clássico que analisa o fluxo transmitral pelo Doppler pulsado^{29,68}. É reconhecido que o fluxo transmitral é influenciado por inúmeros fatores, dentre eles a pressão atrial esquerda. Aumentos na pressão atrial esquerda acima do aumento da pressão resultante da diminuição do relaxamento ventricular resulta, freqüentemente, em uma pseudonormalização do fluxo transmitral. Nestas condições, métodos complementares como a análise do tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo e análise do fluxo da veia pulmonar são necessários¹⁰⁹.

Nossos resultados demonstraram uma correlação positiva e significativa entre os valores das relações entre onda E e onda A analisadas pelo Doppler tecidual (Et/At) e pelo Doppler pulsado (E/A). A análise de concordância pelos dois métodos, porém, foi marginal, com

índice de Kappa de 0,44. Dos 26 pacientes com disfunção diastólica pelo Doppler tecidual, 38,5% apresentaram o mesmo diagnóstico pelo Doppler pulsado, justificando, portanto, a escolha do primeiro método.

A disfunção diastólica em população geral não selecionada apresenta uma prevalência maior que a disfunção sistólica, cerca de 11%¹¹⁰. Já em pacientes chagásicos, a disfunção diastólica varia de 27,6% a 83%, de acordo com o método de avaliação utilizado e a forma clínica da doença^{40, 108,111}. Os primeiros estudos de disfunção diastólica na doença de Chagas com métodos não invasivos utilizaram o ECO modo M, associado ao fonocardiograma e ao apexcardiograma, seguidos por estudos acoplado o modo Bidimensional com Doppler e, finalmente, o Doppler tissular. Independente do método utilizado, há indícios de que a disfunção diastólica é freqüente e pode estar presente em pacientes assintomáticos, precedendo a disfunção sistólica, e sua prevalência aumenta de acordo com a progressão da cardiopatia chagásica crônica^{49,97,108,111,112,113,114}.

No presente estudo, houve correlação negativa e significativa entre EVS/24H e a FEVE e correlação positiva e significativa entre EVS/24H e DDVE no grupo GIIA.

Observou-se também associação positiva entre a média de EVS/24 horas em relação à presença de disfunção ventricular, disfunção sistólica e disfunção diastólica no grupo GIIA.

Nossos resultados se assemelham aos observados na literatura, cuja ocorrência de arritmias, em relação à frequência e à gravidade, aumenta proporcionalmente ao comprometimento verificado no ECG convencional, à presença e ao grau de dilatação e de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ^{16, 17, 78, 94, 115}.

A existência de uma provável associação entre disfunção diastólica e arritmia ventricular foi relatada somente por Combellas *et al.*¹¹¹, em 1985. Os autores observaram maior prevalência de disfunção ventricular diastólica em pacientes chagásicos com sintomas de arritmia ventricular em relação a pacientes assintomáticos.

5.6 PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B

Os peptídeos natriuréticos são produzidos pelas células cardíacas e são neuro-hormônios com propriedades diuréticas, natriuréticas e vasodilatadoras. O peptídeo natriurético do tipo B (inicialmente chamado de peptídeo natriurético cerebral – *Brain natriuretic peptide* – BNP) é produzido e liberado pelas células ventriculares em

resposta à expansão do volume ventricular e à sobrecarga de pressão nos ventrículos^{33, 116}.

Estudos sugerem que a análise dos níveis séricos ou plasmáticos do BNP podem ser utilizados para confirmar o diagnóstico de IC, para medir o grau de comprometimento do ventrículo esquerdo, para quantificar a classe funcional, para estimar o prognóstico e prever futuros eventos cardíacos e para avaliar a eficiência da terapia na IC^{34,117,118,119}.

Neste estudo, os pacientes, no momento de inclusão, eram assintomáticos e foram divididos conforme as alterações encontradas no ECG. Valor plasmático médio mais elevado de BNP foi observado no grupo GIIA em relação aos grupos GI e GIIB, porém sem significância estatística.

O BNP não demonstrou correlação com a FEVE e associação com a presença de disfunção ventricular, disfunção ventricular sistólica e diastólica, nos grupos estudados.

Nos dois estudos publicados avaliando o BNP em pacientes com doença de Chagas, estes foram classificados conforme o grau de comprometimento da função sistólica do VE e comparados a um grupo controle, independente da presença de alteração no ECG^{36,37}.

Ribeiro *et al.*³⁶, obtiveram valores médios de BNP semelhantes entre o grupo controle e os pacientes com FEVE>40% e significativamente menores em relação aos pacientes com FEVE<40%. Com o ponto de corte de 60,7 pmol/L, a sensibilidade foi de 80% e a especificidade de 93% para FEVE<40%, em pacientes com anormalidades no ECG ou no ICT.

Walther *et al.*³⁷, em estudo semelhante, obtiveram valores significativamente menores no grupo controle do que nos pacientes chagásicos, mesmo com FEVE>40%. Com ponto de corte de 18,1 pmol/L, a sensibilidade foi de 86% e a especificidade de 91%, para diagnóstico de pacientes com FEVE<40%.

No presente estudo, os resultados apresentados podem ter sido influenciados pelo tamanho da amostra e pelos critérios que permitiram a inclusão somente de pacientes assintomáticos que apresentaram baixa frequência de disfunção ventricular sistólica mais acentuada. Os dois pacientes com FEVE<40% apresentaram evolução clínica (AVC e morte) e tiveram os maiores valores plasmáticos de BNP: 589 pg/ml e 946 pg/ml.

Outra particularidade observada foi que, em quatro pacientes, todas do sexo feminino, os valores do BNP foram maiores que 100 pg/ml sem estas apresentarem disfunção ventricular. Em quatro

pacientes, três do sexo masculino e uma do sexo feminino, que apresentaram disfunção ventricular sistólica global, os valores do BNP foram inferiores a 100 pg/ml. Estudos prévios demonstram que os valores do BNP são influenciados pelo sexo tanto em populações normais quanto em populações com IC. O sexo feminino tem valores mais elevados de BNP do que o sexo masculino^{81,83,120}.

Na análise de correlação entre EVS e BNP, observou-se uma correlação positiva e significativa entre estas duas variáveis no grupo GIIA.

Revisando a literatura publicada, não foram encontrados estudos analisando a relação entre BNP e arritmia ventricular na doença de Chagas. Em pacientes com IC de outras etiologias, Berger *et al.*¹²¹ avaliaram a relação entre BNP e arritmia ventricular de modo indireto. Nesse estudo, os autores demonstraram que o valor elevado de BNP foi o único preditor independente de morte súbita em pacientes com IC. Como a morte súbita está associada à diminuição da função ventricular e à ocorrência de arritmias ventriculares, uma relação entre os níveis de BNP e a atividade arritmogênica é sugerida. O mesmo estímulo que libera a produção de BNP - o aumento da pressão intraventricular também causa várias anormalidades eletrofisiológicas como lentificação da condução, diminuição da refratariedade e gatilho de pós-potenciais, favorecendo a arritmogênese em corações com IC.

5.7 SEGUIMENTO E EVOLUÇÃO

No período de acompanhamento de $12,7 \pm 1,7$ meses, observou-se não haver alteração do comportamento ao longo das avaliações em relação a PAS, PAD, IMC, FC e ICT.

Em relação ao ECG, todos os pacientes com alterações características de doença de Chagas permaneceram com ECG alterado. Em 24% dos pacientes do grupo com ECG não característico, observou-se ECG normal na segunda reavaliação. Dos pacientes com ECG normal, 16% apresentaram alteração eletrocardiográfica, sendo 2% com alteração característica de doença de Chagas. Alterações transitórias no ECG de pacientes com doença de Chagas são descritas. Ianni *et al.*³⁸, avaliando prospectivamente pacientes na FI, por período médio de 98,6 meses, observaram que 21.3% dos pacientes apresentaram alterações eletrocardiográficas. Dessas, 5,6% foram permanentes, 8,8% transitórias e 6,9% surgiram na última avaliação. Relatos de literatura avaliando evolução de ECG em pacientes na FI observaram uma frequência de 2 a 4% por ano

7,122,123

Em relação ao ICT e ao ecocardiograma, as variáveis analisadas não se alteraram ao longo das duas avaliações.

Quatro (13%) dos pacientes do grupo GIIA apresentaram evolução clínica: dois pacientes com diagnóstico de disfunção ventricular sistólica apresentaram sintomas de insuficiência cardíaca necessitando ampliação da terapêutica, um paciente teve um AVC embólico não fatal e uma paciente morreu.

A presença e o grau de alteração no ECG se relacionam com evolução e prognóstico em pacientes com doença de Chagas. No estudo de Espinosa *et al.*⁸⁹, que avaliaram 107 pacientes com infecção chagásica por um período de 10 anos, os pacientes com ECG normal tiveram expectativa de vida semelhante ao grupo controle. Nos pacientes com ECG alterado, a expectativa de sobrevida foi significativamente menor e morte súbita foi observada em 42% dos pacientes com ECG anormal (com ou sem sintomas, porém sem sinais de IC) e 82% naqueles com ECG anormal e sinais e sintomas de IC. Carrasco *et al.*⁸⁷ avaliaram 556 pacientes com forma crônica da doença de Chagas por um período de 15 anos e observaram resultados semelhantes.

5.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos resultados demonstram que, em pacientes assintomáticos com doença de Chagas e alterações eletrocardiográficas, outros métodos diagnósticos, como o ecocardiograma e o eletrocardiograma dinâmico de 24 horas, além do eletrocardiograma e da radiografia de tórax, têm importante valor na avaliação inicial.

O diagnóstico de arritmias ventriculares e disfunções ventriculares, principalmente a disfunção ventricular sistólica global, deve ser priorizado para a indicação de terapêutica adequada e prevenção das complicações.

Como a doença de Chagas é uma patologia de evolução lenta e os pacientes deste estudo continuarão seu acompanhamento no Ambulatório de doença de Chagas do HC-UEL, estima-se poder esclarecer, após um período maior de acompanhamento, questões ainda não definidas. Dentre elas, os aspectos evolutivos em longo prazo dos pacientes com doença de Chagas e alterações não características no eletrocardiograma, além do valor prognóstico da disfunção ventricular diastólica e do BNP nos grupos estudados.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

6.1 PRIMÁRIAS

As prevalências de arritmia ventricular e disfunção ventricular foram semelhantes entre os grupos com eletrocardiograma alterado e significativamente maiores que no grupo com eletrocardiograma normal. Os valores plasmáticos médios do peptídeo natriurético tipo B foram semelhantes entre os grupos. O grupo de pacientes com alterações eletrocardiográficas características de doença de Chagas apresentou 13% de evolução clínica. Não houve evolução nas variáveis ecocardiográficas nos grupos, durante o período estudado.

6.2 SECUNDÁRIAS

- a) No grupo com alterações eletrocardiográficas características de doença de Chagas, houve correlação negativa entre a frequência de extrassístoles ventriculares e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Houve associação positiva entre médias mais elevadas de extrassístoles ventriculares em relação à presença de disfunção ventricular, disfunção ventricular sistólica e disfunção ventricular diastólica.

- b) No grupo com alterações eletrocardiográficas características de doença de Chagas, houve correlação positiva entre o número de extrassístoles ventriculares e o valor plasmático do BNP.

- c) Nos grupos estudados não houve relação entre a frequência de extrassístoles ventriculares e os índices de variabilidade da frequência cardíaca.

- d) Nos grupos estudados o valor plasmático do peptídeo natriurético tipo B não apresentou relação com a presença de disfunção do ventrículo esquerdo.

ANEXOS

ANEXO A**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. ESTUDO EVOLUTIVO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS NAS FORMAS CARDÍACAS INICIAIS

PESQUISADOR: Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto. Pesquisador executante: Divina Seila de Oliveira

CARGO/FUNÇÃO: Doutorando..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 10872 – PR.

UNIDADE DO HCFMUSP:

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO x RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE, OU SEU REPRESENTANTE LEGAL, SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Precisamos obter algumas informações a respeito de pacientes com doença de Chagas. Para isso, você foi selecionado para esta pesquisa pois:

Após a tentativa de doação de sangue foi detectado sorologia reagente para doença de Chagas. Após a confirmação realizada pelo nosso ambulatório do Hemocentro, você foi encaminhado ao Ambulatório de Doença de Chagas, no qual passou a ser acompanhado. Nesta pesquisa, você poderá ser incluso em um grupo sem nenhum comprometimento ou em um grupo com pequeno comprometimento do coração. Será acompanhado durante 12 meses para avaliar sua evolução.

Os procedimentos realizados inicialmente serão: consulta com o médico que compreende entrevista clínica e exame físico, eletrocardiograma, radiografia de tórax, coleta de amostra de sangue para sorologia e dosagem do BNP, teste ergométrico, holter de ecg e ecocardiograma (ultrassonografia do coração). Após a primeira avaliação você retornará ao nosso ambulatório a cada 6 meses e além da consulta com o médico, fará eletrocardiograma e radiografia de tórax. Na última reavaliação, além destes dois exames, fará também um novo ecocardiograma. Não se preocupe, pois, após o término desta pesquisa, você continuará tendo atendimento e acompanhamento no nosso ambulatório. Os riscos de sua participação nessa pesquisa são pequenos e se relacionam: 1. a coleta do exame de sangue que é realizada com material descartável, porém poderá ocorrer, como em toda coleta de sangue, a formação de um pequeno hematoma no local da coleta. 2. Radiografia de tórax – pequeno risco da radiação. Os benefícios que você poderá obter é em relação a uma avaliação do estágio que se encontra o seu problema e o acompanhamento por tempo indeterminado e, se necessário, o encaminhamento para tratamentos especializados. Não existem procedimentos alternativos à realização dos exames acima relatados.

ANEXO B



HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D A

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 3671

SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa**APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12.06.02, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **401/02**, intitulado: "**Estudo evolutivo de pacientes com Doença de Chagas nas formas cardíacas iniciais e fração de ejeção normal**", do Departamento de **CARDIO PNEUMOLOGIA**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **PROF. DR. ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETTO**

Pesquisador(a) Executante: **DRA. DIVINA SEILA DE OLIVEIRA**

CAPPesq, 12 de Junho de 2002.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS*

- 01 - Camargo ME, Silva GR, Castilho EA, Silveira AC. Inquérito sorológico da prevalência de infecção chagásica no Brasil, 1975/1980. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1984; 26(4): 192-204.
- 02 - Dias JCP. A doença de Chagas e seu controle na América Latina. Uma análise de possibilidades. *Cad Saúde Públ* 1993; 9(2): 201-09.
- 03 - Schmunis GA. Tripanossomíase americana: seu impacto nas Américas e perspectivas de eliminação. In: Dias JCP, Coura JR. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997. p. 11-23.
- 04 - Akhavan D. Análise de custo-efetividade do programa de controle da doença de chagas no Brasil: relatório final. Brasília: OPAS; 2000.
- 05 – Primeira Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Validade do conceito de forma indeterminada da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1985; 18(1): 46.
- 06 - Dias JCP. História natural da doença de Chagas. In: Rassi Junior A, ed. Simpósio “ABC” Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65(4): 359-66.
- 07 - Macêdo VO. *Influência da exposição à reinfecção na evolução da doença de Chagas (estudo longitudinal de cinco anos)*. [Tese Livre-docência]. Rio de Janeiro. Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1973.
- 08 - Mady C, Nacrueth R. História natural da cardiopatia chagásica crônica: fatores prognósticos. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo* 1994; 4(2): 124-8.
- 09 - Macêdo V. Inquérito eletrocardiográfico nacional para doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1993; (26) Suppl. 2: 12-3.

De acordo com:

Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus

- 10 - Garzon SAC, Lorga AM, Nicolau JC. Eletrocardiografia na cardiopatia chagásica. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo* 1994; 4(2): 133-43.
- 11 - World Health Organization. *Control of Chagas' disease*. Geneva: WHO; 2002. 109p. (WHO Technical Report Series; 905).
- 12 - Pereira-Barretto AC, Ianni BM. A forma indeterminada da moléstia de Chagas: conceito e implicações médico-legais. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo* 1994; 4 (2): 129-32.
- 13 - Macêdo V. Forma indeterminada da doença de Chagas. In: Dias JCP, Coura JR. *Clínica e Terapêutica da doença de Chagas*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1997. p. 135-151.
- 14 - Maguire JH, Ramos NB, Santana OO, Almeida EC, Guimarães AC. Comparação do eletrocardiograma convencional com eletrocardiograma dinâmico na avaliação das arritmias na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1981; Suppl. 37: 82.
- 15 - Freitas HFG, Sosa EA, Scanavacca M, Belotti G, Pileggi F. Valor prognóstico da arritmia ventricular freqüente e/ou complexa na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1988; .Suppl 49: 46.
- 16 - Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Vegas E, Chuecos R. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. *Int J Cardiol* 1990; 28(1): 35-41.
- 17 - Rassi Junior A, Rassi AG, Rassi SG, Rassi Junior L, Rassi A. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65(4): 377-87.
- 18 - Menezes Júnior AS, Queiroz CFM, Carzola FP, Dourado JC, Carvalho WL. Variabilidade da freqüência cardíaca em pacientes com doença de Chagas. *Reblampa* 2000; 13(3): 139-42.
- 19 - Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MO. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas' disease. *Am Heart J* 2001; 141(2): 260-5.
- 20 - Moleiro F, Rodríguez AE, Misticchio F, Ruesta V, Octavio JA, Alvarez E, Fernández A, Jiménez J, Marcano A, Vizcardo M. The usefulness of the application of nonlinear dynamics in the analysis of electrocardiograms in Chagas' disease patients. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54(9): 1081-90.

- 21 - Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, Flammini F, Silva AJ, Saad EA, Kopiler DA. Norepinephrine and heart rate variability: a marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy. *Rev Port Cardiol* 2003; 22(1): 29-52.
- 22 - Octavio JÁ, Rodríguez AE, Misticchio F, Marcano A, Jiménez J, Moleiro F. Perfiles circadianos de la frecuencia cardíaca y de su variabilidad instantánea en una población de pacientes con infección chagásica crónica. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 130-7.
- 23 - Costa Rocha MO, Ribeiro ALP, Torres RM, Tostes VTV. Métodos não invasivos de análise funcional cardíaca In: Dias JCP, Coura JR. *Clínica e Terapêutica da doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997. p. 237-53.
- 24 - Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suarez JA, Casal H, Arreaza N, Valecillos R. Mode M and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation* 1980; 62: 787-99.
- 25 - Ortiz J, Pereria-Barretto AC, Matsumoto AY, Mênaco CAF, Ianni BM, Marotta RHQ, Mady C, Bellotti G, Pileggi F. Alteração contrátil segmentar na forma indeterminada da doença de Chagas: estudo ecocardiográfico. *Arq Bras Cardiol* 1987; 49(4): 217-20.
- 26 - Sobral Souza AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Junior LC, Amorin DS, Martins LEB. Disfunção sistólica e diastólica nas formas indeterminada, digestiva e cardíaca crônica da moléstia de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1988; 50: 293-9.
- 27 - Pereira-Barretto AC, Serro-Azul LG, Mady C, Ianni BM, Vianna CB, Bellotti G, Pileggi F. Forma indeterminada da doença de Chagas: uma doença polimórfica. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55(6): 347-53.
- 28 - Salomone AO, Caeiro T. Alteraciones regionales de la motilidad ventricular en pacientes con serologia positiva para la enfermedad de Chagas. *Medicina* 1996; 56(6): 690-8.
- 29 - Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Machado FS. Tissue Doppler imaging enables the identification of diastolic dysfunction of pseudonormal pattern in Chagas`disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14(5): 353-59.
- 30 - Senior R, Soman P, Khattar RS, Lahiri A. Improved visulization with second harmonic imaging compared with fundamental two-dimensional echocardiographic imaging. *Am Heart J* 1999; 138(1): 163-8.

- 31 - Farias C A, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography, comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; (12): 609-17.
- 32 - Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand.J Clin Lab In* 1999; 59 Suppl. 230: 132-42.
- 33 - Maisel AK, Jen B, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton PB, Gardetto N, Morrissey R, Garcia A, Chiu A, De Maria A. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 3(141):367-74.
- 34 - Lubien E, Demaria A, Krisnaswamy P. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; (105): 595-601.
- 35 - Levin ER, Gardner DG, Samson WW. Mechanisms of disease: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; (339): 321-28.
- 36 - Ribeiro ALP, Reis AM, Barros MVL, Sousa MR, Rocha AL, Peres AA, et al. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Lancet* 2002; 360: 461-2.
- 37 - Walther T, Heringer-Walther S, Wessel N, Heinz-Peter S, Moreira MCV. Brain natriuretic peptide as a predictor of cardiomyopathy in Chagas' disease. *Lancet* 2003; 361(9368):1567.
- 38 - Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira-Barretto AC, Mady C. Chagas' heart disease: Evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(1): 59-62.
- 39 - Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, González R, Martínez O. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol* 1985; 8(1): 45-56.
- 40 - Rigou DG, Gullone N, Carnevali L, De Rosa AF. Asymptomatic Chagas' disease. Electrocardiographic and echocardiographic findings. *Medicina* 2001; 61(5): 541-4.

- 41 - Lopes ER, Chapadeiro E, Andrade ZA, Almeida HO, Rocha A. Anatomia patológica de corações de chagásicos assintomáticos falecidos de modo violento. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1981; 2(76): 189-97.
- 42 - Pereira-Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higushi ML, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1986; 111(2): 307-12.
- 43 - Mady C, Cardoso RHA, Barretto AC, Da Luz PL, Bellotti G, Pillegi F. Survival and predictor of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' disease. *Circulation* 1994; (90): 3098-102.
- 44 - Bellabarba G, Davila DF, Torres A, Donis JH, Gonzalez JC, Figueroa O, Vasquez CJ, Faddoul M, Khoury A. Plasma renin activity in chagasic patients with and without congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1994; 47(1): 5-11.
- 45 - Ferreira RC, Ianni BM, Abel LC, Buck P, Mady C, Kalil J, et al. Increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in asymptomatic/"indeterminate" and Chagas' disease cardiomyopathy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98(3): 407-11.
- 46 - Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation* 2003; 108(22): 305-12.
- 47 - Pimenta J, Miranda M, Pereira CB. Electrophysiologic findings in long-term asymptomatic chagasic individuals. *Am Heart J* 1983; 106(2): 374-80.
- 48 - Pimenta J, Valente N, Miranda M. Evolução clínica a longo prazo, correlacionando a presença de bloqueios da condução intraventricular em pacientes chagásicos e não chagásicos assintomáticos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32(6): 621-31.
- 49 - Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Salemi VM, Silva PR, Cardoso RH, et al. Capacidade funcional máxima e função diastólica em portadores de cardiomiopatia chagásica sem insuficiência cardíaca congestiva. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69(4): 237-41.
- 50 - Middlebrook G, Dubos RJ. Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli. *J Exp Med* 1948; 88: 521-8.

- 51 - Camargo ME. Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of American trypanosomiasis. Technical modification employing preserved culture forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1966; 8(5): 227-34.
- 52 - Kneerim F, Saavedra P. Técnica de la reacción de hemaglutinación aplicada al diagnóstico serológico de las parasitosis. *Bol Chileno Parasitol* 1966; 21(1): 39-43.
- 53 - Voller A, Draper C, Bidwell DE, Bartlett A. Microplate enzyme-linked immunosorbent assay for Chagas' disease. *Lancet* 1975; 22: 426-8.
- 54 - Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72 Suppl.1.
- 55 - Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz para avaliação e tratamento de pacientes com arritmia cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79 Suppl 5.
- 56 - Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82 Suppl.4.
- 57 - The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1186-97.
- 58 - Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (m/h^2) as a measure of fatness. *Int J Obesity* 1985; 9: 147-53.
- 59 - Lázzari JO, Pereira M, Antunes CM, Guimarães A, Moncayo A, Chávez Domínguez R, Hernández Pieretti O, Macedo V, Rassi A, Maguire J, Romero A. Diagnostic electrocardiography in epidemiological studies of Chagas' disease: multicenter evaluation of a standardized method. *Rev Panam Salud Publica* 1998; 4(5): 317-30.
- 60 - Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de interpretação do eletrocardiograma de repouso. *Arq Bras Cardiol* 2003; (80 Suppl 2): 1-17.
- 61 - Medeiros Sobrinho JO. *Radiologia do coração*. São Paulo: Sarvier; 1980.
- 62 - Pereira LSM, Souza OF. Análise das extrassístoles ventriculares In: Souza OF, Pereira LS, Maia IG. *O sistema Holter e outros métodos nas arritmias cardíacas*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 111-124.

- 63 - Fagundes MLA, Boghossian SH. Taquicardias ventriculares. O uso do Holter na identificação dos possíveis mecanismos eletrofisiológicos. In: Souza OF, Pereira LS, Maia IG. *O sistema Holter e outros métodos nas arritmias cardíacas*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.125-133.
- 64 - Task Force of the Working Groups on Arrhythmias and Computers in Cardiology of the ESC and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE). Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Eur Heart J* 1996; 93: 1043-65.
- 65 - Morcef FA. Ecocardiograma Unidimensional Normal. In: Morcef FA. Ecocardiografia uni-bidimensional, transesofágica e Doppler. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p. 45-75.
- 66 - Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 1979; 60(4): 760-6.
- 67 - Schiller NB, Shah PM, Crawford M, Demana A, Devereux R, Feigenbaum H, Guttesell H, Tajik A. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiog* 1989; 2: 358-65.
- 68 - Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, OH BH, Lee MM, Park, YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2): 474-80.
- 69 - Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 2nd ed. Boston: PWS Publishers; 1986.
- 70 - Timm NH. *Multivariate Analysis with Applications in Educations and Psychology*. Monterrey (CA): Brooks/Cole; 1975.
- 71 - Chagas C. Nova tripanozomíase humana. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909; 1: 159-218.
- 72 - Chagas C. Nova entidade morbida do homem: resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1911; 3: 219-75.
- 73 - Dias, JCP. Doença de Chagas no Brasil - situação atual e perspectivas. *Inf epidemiol SUS* 1992; p. 17-25.

- 74 – Dias JCP. O controle da Doença de Chagas no Brasil. In: Silveira AC, Arias AR, Segura E, Guillén G, Russomando G, Schenone H, Dias JCP, Padilha JV, Lorca M, Salvatella R. *El control de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur de América: História de uma iniciativa internacional*. 1991/2001. Uberaba: Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro; 2002. p. 146-250.
- 75 - Marin-Neto JÁ, Simões MV, Sarabanda AVL. Doença cardíaca no indivíduo assintomático com moléstia de Chagas. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo* 1997; 7(6): 726-34.
- 76 - Pereira-Barretto AC, Arteaga E, Mady C, Ianni BM, Bellotti G, Pileggi F. Sexo masculino. Fator prognóstico na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60(4): 225-7.
- 77 - Prata A, Cunha DF, Cunha SFC, Prata SC, Nogueira N. Prevalência de alterações eletrocardiográficas em 2000 pacientes chagásicos idosos e não idosos. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60(6): 369-2.
- 78 - Pereira-Barretto AC, Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Cardoso RH, Luz PL. et al. Relação entre arritmia ventricular e função cardíaca na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64(6): 533-5.
- 79 - Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109(5):594-600.
- 80 - Buckley MG, Markandu ND, Miller MA, Sagnella GA, Macgregor GA. Plasma concentrations and comparisons of brain and atrial natriuretic peptide in normal subjects and in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1993; 7(3): 245-50.
- 81 - Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(5): 976-82.
- 82 - Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90(3): 254-8.
- 83 - Loke I, Squire IB, Davies JE. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(5): 599-606.
- 84 - Ianni BM, Mady C. Aplicações clínicas do eletrocardiograma na miocardiopatia chagásica. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo* 1999; 9 (3): 318-22.

- 85 - Barros MVL, Ribeiro ALP, Machado FS, Rocha MOC. Doppler tissular na avaliação da função sistólica na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80(1): 31-5.
- 86 – Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleigh AC, Ramos NB, Mott KE, Weller TH. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 1987; 75(6): 1140-5.
- 87 – Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994; 43: 27-38.
- 88 - Perez AA, Ribeiro ALP, Barros MVL, Sousa MR, Bittencourt RJ, Machado FS, Rocha MOC. Valor do estudo radiológico do tórax no diagnóstico de disfunção ventricular esquerda na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80(2): 202-13.
- 89 - Philbin EF, Garg R, Danisa K, Denny M, Gosselin G, Hassapoyannes C, Horney A, Johnstone DE, Lang RM, Ramanathan K, Safford RE, Sarma RJ, Weiss R, Williford WO, Fleg JL. The relationship between cardiothoracic ratio and left ventricular ejection fraction in congestive heart failure. Digitalis Investigation Group *Arch Intern Med* 1998; 158(5):501-6.
- 90 - Clark AL, Coats AJ. Unreliability of cardiothoracic ratio as a marker of left ventricular impairment: comparison with radionuclide ventriculography and echocardiography. *Postgrad Med J* 2000; 76(895):289-91.
- 91 – Pereira-Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, Ianni BM, Ortiz J, Fujioka T, Macruz R, Pileggi F. Valor do índice cardiotorácico na avaliação do comprometimento miocárdico. Correlação com avaliação ecocardiográfica. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1983; 38(1):40-5.
- 92 – Bestetti RB, Dalbo CMR, Freitas OC, Teno LAC, Castilho OT, Oliveira JSM. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology* 1994; 84:261-7.
- 93 - Grupi CJ, Moffa PJ, Barbosa AS, Sanches PC, Barragan Filho EG, Bellotti GMV, Pileggi FJC. Holter monitoring in Chagas' heart disease. *SPaulo Med Journ* 1995; 113(2): 835-40.

- 94 – Grupi CJ, Moffa PJ, Sanches PC, Barbosa AS, Belloti GMV, Pillegi FJC. O eletrocardiograma de longa duração (Holter) na doença de Chagas. In: Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, organizadora. *Socesp Cardiologia*. São Paulo: Atheneu; 1996. p.614-19.
- 95 - Rassi Junior A, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76(1):86-96.
- 96 – Ribeiro AL, Lombardi F, Sousa MR, Lins Barros MV, Costa Val Barros V, Gomes ME, Santana Machado F, Rocha, MOC. Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 2002; 89(4): 414-8.
- 97 - Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Machado FS. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the regional diastolic function in Chagas' disease. *Eur J Echocardiog* 2001; 2: 94-9.
- 98 - McDonagh TA, Morrison CCE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Peddoe H, McMurray JJV, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.
- 99 - Vasan, RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1997; 336(19): 1350-5.
- 100 - Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996; 312(7025):222.
- 101 - Casado J, Davila DF, Donis JH, Torres A, Payares A; Colmenares R, Gottberg CF. Electrocardiographic abnormalities and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1990; 27(1):55-62.
- 102 - Mendes GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int J Cardiol* 2001; 80: 213-9.
- 103 - Friedmann AA, Armelin E, Nelken JR, Zerbini CAF, Coimbra MA, Serro-Azul LG. Estudo ecocardiográfico do desempenho ventricular em fase pré-clínica da doença de Chagas. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1980; 35(4): 165-70.

- 104 - Ianni BM, Alfieri RG, Chalela WA, Barros LFM, Vianna CB, Pereira-Barretto AC, Mady C, Bellotti G, Pileggi F. Avaliação do comprometimento cardíaco em pacientes na forma indeterminada e com alterações discretas ao eletrocardiograma: através do teste de esforço e da ecocardiografia unidimensional. *Ars cvrandi cardiol* 1985; 7(56): 8-14.
- 105 - Pereira-Barretto AC, Bellotti G, Deperon SP, Arteaga-Fernandez E, Mady C, Ianni BM, Pileggi F. O valor do eletrocardiograma na avaliação da função miocárdica nos portadores de doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1989; 52(2): 69-73.
- 106 - Pereira R. Recursos diagnósticos na cardiopatia chagásica: Ecocardiografia. In: Malta J. *Doença de Chagas*. São Paulo: Sarvier; 1996. p. 110-112.
- 107 - Aparicio O, Artezana GA, Carlier Y, Desjeux P. Ecocardiografia modo "M" en la enfermedad de Chagas. *Ann Soc belge Méd trop* 1985; 65 Suppl 1: 41-50.
- 108 - Câmara EJ. Segmental changes in contractility of the left heart ventricle in Chagas cardiopathy with and without ventricular dilatation. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60(3):151-5.
- 109 – Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, , Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Jacc* 1997; 30(6): 1527-33.
- 110 - Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S., Doring A, Broeckel U, Riegger, G, Schunkert H. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24(4): 320-8.
- 111 - Combellas I, Pugnó JJ, Acquatella H, Toledo F, Gomez JR. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas`s heart disease. *Br Heart J* 1985; 53: 298-309.
- 112 - Caieiro T, Amuchastegui LM, Moreyra E, Gibson DG. Abnormal left ventricular diastolic function in chronic Chagas`disease: an echocardiographic study. *Int J Cardiol* 1985; 9: 417-24.
- 113 - Migliore RA, Guerrero FTT, Armenti AA, Fernandez C, Adaniya ME, Iannariello J, Tamagusuku H, Mouza G, Baudino C, Posse R. Funcion diastolica en la enfermedad de Chagas. *Medicina* 1990; 50(6): 537-42.

- 114 - Migliore RA, Adaniya ME, Tamagusuku H, Lapuente A. Evaluacion de la funcion diastolica en la enfermedad de Chagas mediante Doppler tisular pulsado. *Medicina* 2003; 63(6): 692-6.
- 115 - Guerrero L, Carrasco H, Parada H, Molina C, Chuecos R. Mecanica ventricular y arritmias cardiacas en pacientes chagásicos y com miocardiopatias dilatadas primarias. Seguimiento eco-electrocardiográfico. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56(6): 465-9.
- 116 - Willkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic-peptide family. *Lancet* 1997; 349: 1307-10.
- 117 - Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats JS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1347-51.
- 118 - Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensate heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2): 386-91.
- 119 - Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Torbjorn O, Wolf, PA, Ramachaandran SV. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 655-63.
- 120 - Mclean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31(11): 2611-8.
- 121 - Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7.
- 122 - Pereira JB, Cunha RV, Willcox HP, Coura JR. Development of chronic human Chagas`cardiopathy in the hinterland of Paraiba, Brazil, in a 4,5 year period. *Rev Soc Bras Med Trop* 1985; (80): 73-80.
- 123 - Coura JR, Abreu LL, Pereira JB, Willcos HP. A morbidade da doença de Chagas IV. Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1985; 80: 73-80.

APÊNDICE

N	NOME	RG	DN	S	COR	INCLUSÃO	IMC1	PAS1	PAD1	ECG1	FC1	ICT1
1.	CSE	522418	24/12/1955	F	P	09/04/2002	24	100	70	NORMAL	65	0,36
2.	DMS	350503	13/10/1964	M	B	16/04/2002	20	110	70	NORMAL	50	0,39
3.	DBN	452461	18/05/1972	M	B	26/04/2002	20	130	80	NORMAL	65	0,38
4.	RFP	512311	10/05/1958	F	N	26/04/2002	23	120	80	NORMAL	58	0,37
5.	BRM	451401	15/01/1956	M	B	26/04/2002	29	130	80	NORMAL	67	0,42
6.	LFL	483574	02/04/1956	F	B	30/04/2002	28	100	70	NORMAL	55	0,41
7.	TG	401696	15/10/1960	F	B	30/04/2002	21	100	60	NORMAL	65	0,42
8.	ACM	405057	06/08/1959	M	B	03/05/2002	28	120	80	NORMAL	59	0,46
9.	ART	366573	07/06/1962	F	B	03/05/2002	24	110	70	NORMAL	80	0,40
10.	ADP	481170	24/03/1973	M	B	03/05/2002	21	110	70	NORMAL	60	0,43
11.	ONF	138418	15/10/1956	F	B	07/05/2002	28	100	70	NORMAL	63	0,44
12.	IPN	541519	01/03/1960	F	B	07/05/2002	25	100	70	NORMAL	68	0,39
13.	CGA	239006	03/05/1962	F	B	10/05/2002	25	100	70	NORMAL	55	0,45
14.	PJO	484168	22/02/1959	M	B	13/05/2002	38	139	89	NORMAL	55	0,41
15.	LC	126296	21/09/1954	F	N	14/05/2002	23	120	80	NORMAL	70	0,47
16.	IIS	533655	05/05/1958	F	B	14/05/2002	26	120	80	NORMAL	80	0,43
17.	MQO	55042	10/09/1954	M	B	14/05/2002	30	120	80	NORMAL	63	0,44
18.	ECA	227525	17/05/1953	M	P	17/05/2002	22	110	70	NORMAL	60	0,38
19.	DP	384366	09/02/1968	F	A	20/05/2002	27	110	80	NORMAL	78	0,32
20.	CRC	71878	05/10/1954	F	P	21/05/2002	31	120	80	NORMAL	54	0,48
21.	LMS	458521	25/12/1963	M	B	21/05/2002	20	120	80	NORMAL	60	0,33
22.	JDS	461201	07/11/1967	F	B	24/05/2002	27	130	80	NORMAL	57	0,38
23.	IAO	466509	14/11/1960	F	P	27/05/2002	26	110	80	NORMAL	75	0,40
24.	LBS	479112	11/03/1958	M	B	27/05/2002	25	130	80	NORMAL	55	0,42
25.	JCM	137496	18/10/1964	M	B	27/05/2002	24	120	80	NORMAL	75	0,31
26.	AAL	471648	24/03/1970	F	P	04/06/2002	20	100	80	NORMAL	60	0,48
27.	AAL	428981	30/09/1958	F	B	06/06/2002	28	100	60	NORMAL	60	0,44
28.	JPS	517148	02/11/1953	M	B	10/06/2002	26	120	80	NORMAL	60	0,43
29.	SRB	304023	02/07/1971	F	B	11/06/2002	37	110	80	NORMAL	54	0,42

N	NOME	RG	DN	S	COR	INCLUSÃO	IMC1	PAS1	PAD1	ECG1	FC1	ICT1
30.	ECF	443314	25/11/1952	F	B	11/06/2002	26	130	80	NORMAL	65	0,50
31.	MAAG	329640	20/11/1961	F	B	18/06/2002	30	100	70	NORMAL	65	0,46
32.	JLM	175315	30/10/1955	M	B	24/06/2002	24	120	80	NORMAL	58	0,33
33.	MAA	394353	18/02/1958	F	B	25/06/2002	42	120	80	NORMAL	60	0,48
34.	JAC	431766	18/05/1962	M	B	25/06/2002	26	110	80	NORMAL	60	0,40
35.	MMR	10154	21/05/1960	M	B	01/07/2002	25	130	80	NORMAL	65	0,39
36.	OGS	585736	18/04/1964	M	B	08/07/2002	27	130	70	NORMAL	60	0,39
37.	MMOS	70446	17/09/1959	F	B	08/07/2002	28	120	80	NORMAL	60	0,41
38.	MMS	468730	07/09/1964	M	B	08/07/2002	27	120	80	NORMAL	70	0,43
39.	MPR	461073	03/04/1961	F	B	08/07/2002	20	100	70	NORMAL	59	0,44
40.	SBF	463818	08/08/1954	F	B	15/07/2002	24	130	70	NORMAL	55	0,48
41.	CSB	523976	22/11/1973	F	B	26/07/2002	31	120	70	NORMAL	65	0,44
42.	ADB	73532	12/09/1954	M	B	28/07/2002	28	130	85	NORMAL	55	0,42
43.	AFS	559384	30/09/1964	F	P	29/07/2002	33	110	70	NORMAL	63	0,44
44.	JBS	483754	17/12/1962	M	B	01/08/2002	25	120	80	NORMAL	52	0,33
45.	ENM	437256	20/03/1965	F	B	03/08/2002	24	120	70	NORMAL	63	0,32
46.	MCST	294010	16/11/1963	F	N	06/08/2002	25	90	60	NORMAL	59	0,42
47.	NTB	228127	13/08/1954	F	B	12/08/2002	22	110	70	NORMAL	57	0,40
48.	JDP	413212	21/11/1963	M	B	23/08/2002	32	130	80	NORMAL	56	0,44
49.	HVMS	238926	29/05/1966	M	B	13/09/2002	32	135	85	NORMAL	73	0,44
50.	TFC	2541	15/07/1959	F	N	30/09/2002	29	100	80	NORMAL	65	*0,49
51.	OPS	456675	18/03/1966	F	B	26/04/2002	23	110	80	BCRD, BDASE, ADRV	60	0,41
52.	ACC	467250	11/12/1955	M	B	09/05/2002	26	130	85	BAV 1º, SVE	75	0,43
53.	CS	92073	17/09/1962	M	B	10/05/2002	29	100	60	BCRD	55	0,39
54.	JCA	588487	27/03/1956	M	B	13/05/2002	22	130	80	BCRD	56	0,39
55.	AAF	522599	09/01/1964	M	B	14/05/2002	31	110	80	BAV 1º GRAU, BCRD, ADRV	63	0,37
56.	MDF	305233	24/05/1956	F	B	21/05/2002	19	110	80	BAV 1º, BCRD, BDASE	68	0,36
57.	JMO	329976	06/10/1963	F	N	24/05/2002	23	90	60	BDASE, EV, AIAS, ARIL	68	0,55
58.	OO	523808	05/05/1962	M	B	27/05/2002	31	130	80	BDASE, ARI	63	0,39

N	NOME	RG	DN	S	COR	INCLUSÃO	IMC1	PAS1	PAD1	ECG1	FC1	ICT1
59.	MESL	186591	28/08/1967	F	B	30/05/2002	32	110	70	BCRD	64	0,46
60.	ND	513589	19/11/1956	M	B	10/06/2002	26	120	80	BAV 1º, BDASE	80	0,43
61.	MAC	44356	05/09/1958	F	P	11/06/2002	21	120	80	AIAS	65	0,36
62.	AGV	591081	20/01/1955	M	B	24/06/2002	22	110	70	EV, ARI	60	0,41
63.	DFC	179594	16/03/1960	F	B	25/06/2002	28	110	70	BCRD	57	0,33
64.	NTS	443084	04/03/1959	M	B	12/07/2002	27	130	80	AIAS, ARI	58	0,52
65.	SSS	453975	05/11/1958	M	B	15/07/2002	31	130	80	BS, ARIL	49	0,45
66.	IL	29241	05/11/1956	F	B	16/07/2002	37	135	85	AIAS, ARI	75	0,53
67.	WMM	462027	30/11/1954	M	B	19/07/2002	32	120	80	BDASE	60	0,42
68.	VP	516156	10/07/1960	M	B	19/07/2002	27	110	89	BS, AII, ARI	49	0,45
69.	SARS	483276	05/04/1965	F	B	19/07/2002	24	110	70	BS, BDASE, ARI	80	0,39
70.	ASR	431559	20/05/1957	M	P	26/07/2002	29	139	89	AIAS, ARIL	62	0,41
71.	LF	121874	25/09/1966	M	B	29/07/2002	26	120	80	BAV 1º, AIAS, ARIL	57	0,41
72.	JCM	425053	01/05/1953	M	B	02/08/2002	27	120	70	BS, ARI	47	0,46
73.	JVS	348243	12/05/1957	M	P	05/08/2002	36	110	89	SAE, BCRD, BDASE,	77	0,43
74.	JSR	152049	10/09/1965	F	B	09/08/2002	26	110	60	BS, AIS,	47	0,46
75.	JS	456484	05/07/1956	M	P	09/08/2002	23	110	70	BCRD, BDASE	69	0,39
76.	PA	482378	02/11/1956	M	P	12/08/2002	26	120	80	BS, BCRD, BDASE,	49	0,45
77.	OKR	530519	21/05/1955	F	B	12/08/2002	22	100	70	AIAS	75	0,40
78.	JMS	187090	20/12/1952	M	N	13/08/2002	33	135	85	BCRD	65	0,46
79.	ADS	536703	08/08/1967	M	B	27/09/2002	27	120	89	BAV 1º, SVE	65	0,42
80.	EPL	368479	23/10/1960	F	B	01/10/2002	32	120	80	AIAS, EVS,	60	0,53
81.	AS	600686	02/03/1953	F	B	19/11/2002	26	120	70	BDASE	84	*0,38
82.	IASS	424106	19/03/1963	F	B	26/04/2002	27	130	80	ARA	70	0,45
83.	JCR	421465	05/12/1963	M	B	29/04/2002	31	100	60	SVE	90	0,49
84.	JGC	531998	06/12/1954	M	B	30/04/2002	28	120	80	ARIL	64	0,38
85.	AMRD	535938	09/07/1960	F	B	03/05/2002	29	100	70	BS	48	0,40
86.	DPR	287333	11/10/1953	F	B	14/05/2002	22	110	80	ARI	60	0,39
87.	EBS	523814	30/10/1963	M	B	17/05/2002	21	100	70	ARIL	60	0,45

N	NOME	RG	DN	S	COR	INCLUSÃO	IMC1	PAS1	PAD1	ECG1	FC1	ICT1
88.	EMF	469961	24/02/1953	F	B	17/05/2002	36	130	85	ARI	58	0,45
89.	EV	342501	17/06/1974	F	N	17/05/2002	18	100	70	BS	48	0,33
90.	IFS	211888	30/08/1962	F	P	24/05/2002	23	110	80	ARIL	80	0,46
91.	IB	30901	18/09/1959	F	B	24/05/2002	33	130	80	BS	47	0,48
92.	NCF	548242	05/01/1963	F	B	27/05/2002	35	130	70	SAE, ARIL	74	0,50
93.	LFS	429332	21/04/1954	M	B	28/05/2002	24	110	80	ARI	60	0,40
94.	JLT	456177	10/08/1953	M	B	10/06/2002	25	130	80	BS	49	0,41
95.	LTC	469080	01/07/1953	F	B	01/07/2002	26	130	80	ARIL	70	0,45
96.	JSL	248201	27/08/1952	F	P	05/07/2002	27	130	80	ADRV	54	0,45
97.	MESA	267344	09/05/1963	F	P	05/07/2002	28	100	70	ARIL	80	0,45
98.	MA	510997	17/06/1958	M	B	08/07/2002	27	120	85	SVE	59	0,46
99.	MFP	591830	22/09/1969	F	B	15/07/2002	33	130	89	ARI	80	0,43
100.	VG	362565	07/01/1963	M	B	19/07/2002	23	130	80	SVE	50	0,42
101.	HHR	459701	21/04/1958	M	P	29/07/2002	27	110	70	SVE	57	0,45
102.	JS	66020	13/07/1954	M	P	05/08/2002	27	130	80	SVE	60	0,34
103.	VDO	387533	03/03/1967	M	P	06/08/2002	23	120	80	SVE	70	0,45
104.	OFM	420381	09/02/1977	M	P	06/08/2002	30	110	70	BS	45	0,48
105.	YNM	107512	24/07/1956	F	B	07/10/2002	27	120	80	ARIL	68	0,44
106.	RAS	34594	22/04/1956	F	B	12/11/2002	19	125	80	ADRV	80	0,38

N	EVS	TV	SDNN	ISDANN	ISDNN	rMSSD	PNN50	FEVE1	DDVE1	AE1	CONTRSEGM1	E1	A1	E A1	Et1	At1	Et At1
1.	0	0	136	128	47	22	3	68	42	30	N	0,6	0,4	1,50	0,12	0,08	1,50
2.								62	51	30	N	0,8	0,5	1,50	0,11	0,09	1,22
3.	0	0	152	129	67	23	3	66	49	29	N	0,7	0,5	1,40	0,13	0,09	1,44
4.	3	0	116	100	53	22	3	61	52	28	N	0,7	0,5	1,40	0,12	0,10	1,20
5.	0	0	118	100	56	25	5	72	51	43	N	0,8	0,7	1,14	0,07	0,10	0,70
6.	1	0	180	153	102	60	30	72	46	34	N	0,7	0,5	1,40	0,13	0,08	1,62
7.	1	0	101	87	42	18	1	64	38	33	N	0,8	0,6	1,33	0,12	0,09	1,33
8.	2	0	136	138	47	20	2	67	53	34	N	0,7	0,5	1,40	0,10	0,08	1,25
9.	425	0	58	49	34	17	1	70	48	31	N	0,7	0,6	1,16	0,11	0,09	1,22
10.	0	0	197	184	63	27	6	56	53	35	N	0,7	0,5	1,40	0,12	0,09	1,33
11.	0	0	123	106	57	26	5	73	45	36	N	0,9	0,7	1,28	0,13	0,11	1,18
12.	0	0	108	99	54	39	16	67	48	30	N	0,7	0,5	1,40	0,11	0,09	1,22
13.	279	0	137	120	75	31	9	66	46	35	N	0,6	0,5	1,20	0,12	0,10	1,20
14.	5	1	182	181	69	36	12	67	52	41	N	0,5	0,5	1,00	0,09	0,12	0,75
15.	0	0	120	107	52	40	19	70	42	33	N	0,7	0,4	1,75	0,13	0,09	1,44
16.	2	0	94	90	29	14	0	62	44	32	N	0,8	0,8	1,00	0,10	0,12	0,83
17.	0	0	119	102	50	36	16	64	46	34	N	0,7	0,6	1,16	0,10	0,08	1,25
18.	1	0	140	124	46	33	12	67	48	35	N	0,7	0,5	1,40	0,13	0,09	1,40
19.	0	0	121	100	63	43	17	66	49	36	N	1,0	0,7	1,42	0,11	0,09	1,22
20.	0	0	107	89	59	33	13	73	49	36	N	0,7	0,6	1,10	0,11	0,10	1,10
21.	4	0	197	178	55	28	7	67	54	35	N	0,6	0,5	1,20	0,15	0,08	1,87
22.	6	0	139	116	63	47	27	78	47	38	N	1,0	0,7	1,42	0,13	0,12	1,08
23.	0	0	127	115	54	41	17	76	50	35	N	0,7	0,5	1,40	0,11	0,09	1,22
24.	121	0	203	181	88	56	33	79	53	35	N	0,8	0,5	1,60	0,10	0,06	1,66
25.	0	0	138	119	65	26	6	61	54	35	N	0,7	0,5	1,40	0,11	0,09	1,20
26.								70	50	34	N	0,9	0,6	1,50	0,14	0,09	1,55
27.	2	0	169	154	57	30	7	60	45	36	N	1,0	0,5	2,00	0,16	0,12	1,33
28.	44	0	198	195	63	37	12	73	55	42	N	0,7	0,6	1,16	0,13	0,11	1,18
29.	0	0	129	112	57	30	9	67	45	33	N	1,0	0,6	1,66	0,11	0,10	1,10

N	EVS	TV	SDNN	ISDANN	ISDNN	rMSSD	PNN50	FEVE1	DDVE1	AE1	CONTRSEGM1	E1	A1	E A1	Et1	At1	Et At1
30.	0	0	120	107	52	26	5	71	49	36	N	1,0	0,9	1,10	0,07	0,10	0,70
31.	0	0	124	117	38	17	0	77	45	36	N	0,9	0,6	1,50	0,13	0,12	1,08
32.	1	0	131	114	64	30	8	67	54	39	N	0,8	0,5	1,60	0,11	0,10	1,10
33.	10	0	130	109	62	33	13	65	55	37	N	0,6	0,5	1,20	0,11	0,08	1,37
34.	0	0	150	126	70	34	12	69	54	37	N	0,8	0,6	1,33	0,10	0,13	0,76
35.	0	0	151	139	53	18	1	62	49	33	N	0,7	0,5	1,40	0,11	0,10	1,10
36.	0	0	250	208	88	44	22	74	50	38	N	0,7	0,5	1,40	0,11	0,09	1,22
37.	0	0	125	112	50	20	1	68	52	36	N	0,6	0,5	1,20	0,10	0,09	1,11
38.	0	0	133	108	68	26	6	57	59	33	Apical	0,5	0,4	1,25	0,12	0,08	1,50
39.	18	0	122	111	56	31	8	68	47	32	N	0,9	0,5	1,80	0,15	0,10	1,50
40.	95	0	157	142	52	23	4	75	52	34	N	0,7	0,5	1,40	0,15	0,10	1,50
41.	0	0	177	166	65	31	10	75	54	36	N	0,8	0,7	1,14	0,15	0,09	1,66
42.	0	0	126	114	54	21	2	74	55	43	N	0,7	0,7	1,00	0,08	0,08	1,00
43.	0	0	103	96	43	30	8	79	46	35	N	0,6	0,5	1,20	0,12	0,09	1,33
44.	772	0	163	141	68	29	7	69	53	37	N	0,7	0,4	1,75	0,14	0,09	1,55
45.	0	0	128	114	61	29	8	69	49	32	N	0,9	0,6	1,50	0,13	0,10	1,30
46.	1	0	149	151	60	27	7	66	51	35	N	0,7	0,5	0,12	0,09	0,09	1,33
47.	2	0	129	112	56	61	22	71	44	27	N	0,7	0,6	1,16	0,12	0,11	1,09
48.	686	0	140	125	59	33	12	53	50	37	N	0,6	0,5	1,20	0,13	0,09	1,40
49.	0	0	115	115	29	13	0	59	54	42	N	0,7	0,7	1,00	0,09	0,09	1,00
50.	0	0	103	83	56	24	4	76	48	36	N	0,5	0,5	1,00	0,10	0,13	0,76
51.	*234	0	93	80	46	35	14	53	*52	35	N	0,8	0,5	1,60	0,12	0,09	1,33
52.	55	0	130	112	81	96	56	67	46	43	N	0,4	0,5	0,80	0,10	0,13	0,76
53.	0	0	122	128	34	15	0	69	53	42	N	0,7	0,4	1,75	0,06	0,04	1,50
54.	0	0	172	146	76	78	46	70	46	30	N	0,7	0,5	1,40	0,15	0,11	1,36
55.	191	0	117	110	51	42	15	40	61	34	N	0,5	0,5	1,00	0,08	0,07	1,14
56.	6311	0	116	105	43	46	16	56	54	33	lateral	0,5	0,4	1,25	0,09	0,12	0,75
57.	1057	68	125	112	55	56	30	31	65	40	Septal-posterior-	0,7	0,5	1,40	0,07	0,08	0,87
58.	0	0	124	113	48	25	5	75	49	35	N	0,6	0,5	1,20	0,12	0,10	1,20

N	EVS	TV	SDNN	ISDANN	ISDNN	rMSSD	PNN50	FEVE1	DDVE1	AE1	CONTRSEGM1	E1	A1	E A1	Et1	At1	Et At1
59.	0	0	130	111	63	29	7	66	55	34	Infero-apical	0,9	0,6	1,50	0,10	0,07	1,42
60.	4	0	74	68	27	30	11	61	49	32	N	0,6	0,6	1,00	0,09	0,13	0,69
61.	0	0	199	194	50	38	17	72	44	31	N	0,8	0,5	1,60	0,13	0,09	1,33
62.	605	0	172	166	54	31	11	49	54	45	N	0,5	0,5	1,00	0,10	0,13	0,76
63.	2	0	146	144	50	31	0	66	53	37	N	0,6	0,4	1,50	0,13	0,10	1,30
64.	588	0	124	111	53	27	6	39	61	38	Septal-posterior	0,5	0,8	0,62	0,06	0,09	0,66
65.	7	0	179	162	70	33	11	70	49	38	N	0,6	0,5	1,20	0,10	0,10	1,00
66.	851	1	132	131	31	24	6	59	54	40	N	0,6	0,7	0,85	0,10	0,13	0,76
67.	248	1	125	102	66	40	20	53	63	43	N	0,5	0,7	0,71	0,07	0,11	0,63
68.	155	0	206	190	74	39	16	67	55	43	N	0,6	0,5	1,20	0,10	0,09	1,11
69.	0	0	82	67	41	16	1	69	48	36	N	0,7	0,8	0,87	0,10	0,10	1,00
70.	16	0	212	217	60	37	17	67	49	38	N	0,6	0,6	1,00	0,07	0,10	0,70
71.	82	0	162	144	73	28	6	59	53	40	Inferior-apical	0,6	0,4	1,50	0,13	0,08	1,60
72.	0	0	168	150	76	27	6	66	55	42	N	0,4	0,6	0,66	0,08	0,15	0,53
73.	1	0	122	115	48	34	9	63	52	41	N	0,4	0,6	0,66	0,12	0,05	0,50
74.	9773	5	195	197	73	39	13	61	51	36	N	0,6	0,5	1,20	0,11	0,08	1,37
75.	58	0	98	93	36	21	2	59	49	39	N	0,6	0,6	1,00	0,11	0,08	1,37
76.								70	53	41	N	0,8	0,7	1,14	0,11	0,10	1,10
77.	48	1	112	103	35	18	1	68	53	32	N	0,6	0,5	1,20	0,12	0,09	1,33
78.	3710	1	138	127	45	29	6	62	53	36	Posterior	0,5	0,7	0,71	0,07	0,11	0,63
79.	4	0	146	110	85	39	16	60	55	36	N	0,8	0,7	1,14	0,10	0,09	1,11
80.	613	0	100	89	46	29	8	53	52	36	Lateral-posterior	0,8	0,7	1,14	0,07	0,08	0,87
81.	9	0	64	55	32	19	1	72	*50	37	N	0,6	0,5	1,20	0,11	0,10	1,00
82.	0	0	101	98	40	39	19	75	48	37	N	0,6	0,5	1,10	0,11	0,08	1,37
83.								43	57	36	Posterior-apical	0,6	0,4	1,60	0,08	0,10	0,80
84.	23	0	140	132	44	24	5	65	55	35	N	0,7	0,5	1,40	0,10	0,09	1,10
85.	3	0	176	162	63	43	17	69	53	40	N	0,6	0,4	1,25	0,14	0,09	1,55
86.	3	0	98	96	26	14	0	75	44	33	N	0,7	0,5	1,44	0,10	0,08	1,25
87.	4	0	158	148	56	27	6	54	52	36	Apical	0,8	0,5	1,60	0,08	0,09	0,90

N	EVS	TV	SDNN	ISDANN	ISDNN	rMSSD	PNN50	FEVE1	DDVE1	AE1	CONTRSEGM1	E1	A1	E A1	Et1	At1	Et At1
88.	2	0	200	189	66	54	33	76	41	36	N	0,9	0,8	1,10	0,09	0,09	1,00
89.	9	0	195	165	76	66	44	74	43	32	N	0,7	0,5	1,40	0,11	0,08	1,40
90.	817	0	90	89	33	34	11	46	57	33	N	0,7	0,9	0,77	0,09	0,14	0,64
91.	4	0	179	170	65	31	10	66	50	38	N	0,6	0,5	1,20	0,11	0,11	1,00
92.	0	0	99	91	31	22	4	67	44	34	N	1,1	0,8	1,30	0,11	0,10	1,10
93.	676	0	106	77	70	54	26	59	55	37	Apical	0,6	0,5	1,20	0,11	0,10	1,10
94.	2	0	120	91	74	41	19	66	56	37	N	0,6	0,6	1,00	0,08	0,13	0,61
95.	5	0	123	113	31	15	0	64	52	37	N	0,7	0,6	1,16	0,09	0,11	0,81
96.	0	0	159	138	67	35	14	75	52	39	Lateral-apical	0,5	0,6	0,83	0,07	0,11	0,63
97.	4	0	121	111	50	30	10	68	44	33	N	0,6	0,5	1,20	0,13	0,11	1,18
98.	2	0	146	135	58	32	11	69	53	44	N	0,6	0,5	1,20	0,12	0,10	1,20
99.	0	0	131	114	40	15	0	73	48	34	N	1,1	0,7	1,57	0,12	0,09	1,33
100.	0	0	200	162	101	61	23	58	62	40	N	0,6	0,5	1,20	0,11	0,08	1,37
101.	6	0	157	141	63	23	3	63	58	48	N	0,7	0,6	1,16	0,10	0,08	1,25
102.	1104	0	159	152	54	22	2	77	44	32	N	0,6	0,51	1,20	0,10	0,09	1,10
103.	100	0	94	86	37	14	0	54	55	36	N	0,5	0,6	0,83	0,10	0,11	0,90
104.	1	0	216	196	91	49	39	73	49	41	N	0,7	0,4	1,75	0,14	0,09	1,55
105.	0	0	169	167	45	20	2	61	44	31	N	0,7	0,5	1,40	0,13	0,08	1,62
106.	6	0	97	96	23	15	0	70	48	34	N	0,8	0,7	1,14	0,10	0,09	1,11

N	BNP	TRATAMENTO	ECG2	ICT2	IMC2	PAS 2	PAD2	ECG3	FC3
1.	13,8	Não	NORMAL	0,41	20	100	70	NORMAL	60
2.	5,0	Não			25	120	80	NORMAL	50
3.	8,5	Não	NORMAL	0,37	18	120	80	DCRD	78
4.	9,8	Não	NORMAL	0,38	23	120	80	NORMAL	63
5.	5,0	Não	NORMAL	0,42	30	120	80	SVE	70
6.	9,4	Não	NORMAL	0,38	25	120	80	BS	47
7.	5,0	Não	NORMAL	0,43	23	120	80	NORMAL	63
8.	5,0	Não			29	120	80	NORMAL	65
9.	13,0	Não	NORMAL	0,44	25	120	80	NORMAL	72
10.	5,0	Não	NORMAL	0,41	24	100	80	NORMAL	55
11.	460	Não	NORMAL	0,43	29	110	70	NORMAL	64
12.	7,7	Não	NORMAL	0,37	27	120	80	NORMAL	60
13.	5,0	Não	NORMAL	0,44	27	130	80	NORMAL	59
14.	5,0	Não	NORMAL	0,44	37	120	80	NORMAL	64
15.	42,6	Não	NORMAL	0,48	26	140	80	ARIL	60
16.	5,0	Não			27	120	80	NORMAL	80
17.	5,0	Não	NORMAL	0,43	29	130	80	NORMAL	70
18.	10,6	Não	NORMAL	0,37	22	100	70	NORMAL	57
19.	8,9	Não	NORMAL	0,45	26	110	70	NORMAL	64
20.	10,3	Não	NORMAL	0,47	32	130	80	NORMAL	58
21.	5,0	Não	NORMAL	0,35	21	120	80	NORMAL	65
22.	8,2	Não			29	120	80	NORMAL	60
23.	7,0	Não	NORMAL	0,38	27	120	80	NORMAL	60
24.	12,3	Não	NORMAL	0,45	25	120	80	NORMAL	58
25.	5,0	Não	NORMAL	0,34	28	120	80	NORMAL	75
26.	9,8	Não	NORMAL	0,46	28	120	80	NORMAL	68
27.	12,8	Não	NORMAL	0,44	30	100	60	NORMAL	60
28.	5,0	Não	NORMAL	0,41	28	140	80	BAV 1º	58

N	BNP	TRATAMENTO	ECG2	ICT2	IMC2	PAS	PAD2	ECG3	FC3
29.	33,7	Não	NORMAL	0,46	39	120	80	NORMAL	58
30.	6,5	Não	NORMAL	0,48	26	140	80	NORMAL	60
31.	146,0	Não	NORMAL	0,45	29	120	90	NORMAL	63
32.	21,8	Não	NORMAL	0,31	25	120	80	NORMAL	64
33.	5,0	Não	NORMAL	0,37	33	120	80	NORMAL	65
34.	5,0	Não	NORMAL	0,39	26	120	80	NORMAL	57
35.	5,0	Não	NORMAL	0,41	25	110	70	NORMAL	68
36.	6,2	Não	NORMAL	0,39	27	120	80	NORMAL	58
37.	14,0	Não	NORMAL	0,45	31	120	70	NORMAL	65
38.	5,0	Não	NORMAL	0,43	29	120	80	NORMAL	80
39.	6,8	Não	NORMAL	0,45	21	100	70	NORMAL	68
40.	434,0	Não	NORMAL	0,43	26	130	90	ADRV	50
41.	12,3	Não	NORMAL	0,40	33	110	70	NORMAL	55
42.	12,9	Não			26	180	90	NORMAL	55
43.	13,3	Não			36	120	80	NORMAL	95
44.	11,2	Não			25	130	80	NORMAL	52
45.	15,9	Não	NORMAL	0,45	24	100	60	NORMAL	70
46.	5,0	Não			28	100	80	NORMAL	60
47.	11,3	Não	NORMAL	0,38	22	80	40	NORMAL	58
48.	5,0	Não	NORMAL	0,44	32	140	90	NORMAL	54
49.	5,0	Não			30	120	80	NORMAL	75
50.	28,3	Não			29	130	80	NORMAL	56
51.	10,7	Não			21	90	60	BCRD, BDASE,ADRV	55
52.	5,0	Não	BAV1º, SVE	0,46	27	160	100	BAV1º, SVE	68
53.	5,0	Não			31	120	80	BCRD	55
54.	9,2	Não			23	130	80	BCRD	58
55.	9,4	captopril	BAV 1º, BCRD	0,44	30	120	80	BAV1º,BCRD,ADRV	65
56.	20,6	amiodarona	BAV1º, BCRD, BDASE	0,36	19	120	70	BAV1º, BCRD, BDASE	75
57.	946,0	captopril, carvedilol, amiodarona	EV,BDASE,ARILAIAS	0,57	23	90	70	BDASE, AIAS, ARIL	85

N	BNP	TRATAMENTO	ECG2	ICT2	IMC2	PAS	PAD2	ECG3	FC3
58.	58,3	Não	BDASE, ARI	0,41	31	120	90	BDASE, ARI	80
59.	18,8	Não	BCRD,	0,46	33	130	80	BCRD	64
60.	5,0	Não	BDASE, BAV1º	0,47	27	110	80	BAV1º, BDASE, AII	60
61.	5,0	Não	AIAS	0,39	21	110	70	AIAS	56
62.	14,0	captopril	ARIL	0,46	24	120	80	EV, ARIL	68
63.	5,0	Não			31	120	80	BCRD	55
64.	589,0	captopril, amiodarona	AIAS, ARIL	0,52	26	140	100	AIS, ADRV	64
65.	5,0	Não	BS, ARI	0,46	31	120	80	ARIL	56
66.	87,0	Não	AIAS, ARI	0,51	38	120	80	EV, AIAS, ARI	60
67.	12,3	Não	BDASE	0,42	30	130	90	BDASE	60
68.	5,0	Não	BDASE, ARI	0,45	25	120	80	BS,BDASE, ARI	48
69.	17,0	Não	BDASE, ADRV	0,43	26	100	70	BDASE, ARI	70
70.	17,5	Não			29	120	80	BDASE, AIAS, ARIL	63
71.	5,0	Não			26	120	80	BS,BAV1º, ARI	48
72.	5,0	Não	BS, ARI	0,39	26	120	80	BS, ARI	46
73.	5,0	Não			32	120	80	SAE, BCRD,BDASE	60
74.	20,1	sotalol			27	120	70	BS, AIS, ARAS	45
75.	70,0	Não			23	120	70	BCRD, BDASE	70
76.	5,0	Não	BCRD, BDASE	0,44	30	120	80	BCRD, BDASE, ARI	55
77.	13,1	Não			19	100	70	AIAS	80
78.	5,0	Não			29	120	80	BDASE, BCRD	56
79.	14,3	Não			27	140	90	BAV1º, SVE	55
80.	14,6	Não			34	120	80	AIAS, ARIL	56
81.	33,4	Não			25	130	80	BDASE	60
82.	5,5	Não	ARA	0,42	27	120	80	ARA	85
83.	5,0	Captopril	SVE	0,44	33	120	80	SVE	65
84.	6,8	Não	ARIL	0,42	25	90	60	ARIL	58
85.	17,5	Não	NORMAL	0,42	26	100	70	NORMAL	54
86.	5,0	Não			24	110	70	ARI	60

N	BNP	TRATAMENTO	ECG2	ICT2	IMC2	PAS	PAD2	ECG3	FC3
87.	5,0	Não			25	110	80	ARIL	68
88.	5,0	Não			37	110	70	ARI	57
89.	5,0	Não			26	100	70	BS	49
90.	5,0	captopril, amiodarona	EV, ARIL	0,48	22	100	70	ARIL	75
91.	8,2	Não	NORMAL	0,47	31	120	80	NORMAL	58
92.	5,0	Não	NORMAL	0,53	36	120	80	NORMAL	74
93.	5,0	Não	EV, ARI	0,46	27	120	80	NORMAL	65
94.	5,0	Não	NORMAL	0,45	25	120	80	NORMAL	65
95.	20,3	Não	ADRV	0,46	24	120	80	ADRV	70
96.	10,3	Não			35	120	80	ADRV	56
97.	17,5	Não			26	110	70	ARIL	90
98.	10,8	Não	BS, SVE	0,47	28	120	85	SVE ADRV	60
99.	419,0	Não	ARI	0,48	32	120	80	ARI	70
100.	12,9	Não	BS, SVE	0,40	26	140	70	BS SVE	47
101.	5,0	Não			29	120	80	SVE	55
102.	5,0	Não			27	130	80	SVE	60
103.	5,0	Não	NORMAL	0,44	24	110	80	SVE	65
104.	5,0	Não	BS	0,45	30	120	80	BS	44
105.	5,0	Não	ADRV	0,43	27	130	80	NORMAL	70
106.	5,0	Não			19	150	90	ADRV	77

N	ICT 3	FEVE2	DDVE2	AE2	CONTSEGM2	E2	A2	RELE A2	ET2	AT2	RELEt At2	EVOLUÇÃO CLINICA
1.	0,44	67	43	31	N	0,6	0,4	1,50	0,12	0,08	1,50	Não
2.	0,38	62	51	30	N	0,8	0,5	1,50	1,10	0,09	1,20	Não
3.	0,37	62	49	30	N	0,7	0,5	1,40	0,12	0,08	1,50	Não
4.	0,37	63	50	27	N	0,7	0,5	1,40	0,11	0,07	1,57	Não
5.	0,43	72	54	40	N	0,6	0,6	1,00	0,08	0,10	0,80	Não
6.	0,41	67	50	32	N	0,6	0,4	1,50	0,12	0,06	2,00	Não
7.	0,43	76	40	31	N	0,8	0,5	1,60	0,15	0,09	1,66	Não
8.	0,45	58	53	37	N	0,6	0,5	1,20	0,08	0,09	0,88	Não
9.	0,48	63	45	35	N	0,7	0,6	1,16	0,09	0,08	1,12	Não
10.	0,38	72	55	38	N	0,8	0,5	1,60	0,13	0,09	1,44	Não
11.	0,44	73	42	32	N	0,8	0,7	1,14	0,11	0,10	1,10	Não
12.	0,43	71	48	36	N	0,7	0,5	1,40	0,13	0,08	1,62	Não
13.	0,48	62	49	34	N	0,6	0,5	1,20	0,12	0,11	1,09	Não
14.	0,48	65	55	40	N	0,7	0,5	1,40	0,11	0,11	1,00	Não
15.	0,51	74	41	29	N	0,7	0,5	1,40	0,11	0,10	1,10	Não
16.	0,43	74	41	31	N	0,7	0,8	0,90	0,11	0,13	0,84	Não
17.	0,42	72	52	40	N	0,8	0,8	1,00	0,10	0,10	1,00	Não
18.	0,41	64	48	33	N	0,7	0,6	1,16	0,10	0,06	1,66	Não
19.	0,41	66	51	38	N	0,9	0,6	1,50	0,10	0,08	1,25	Não
20.	0,45	76	50	35	N	0,8	0,7	1,14	0,11	0,09	1,20	Não
21.	0,41	72	52	33	N	0,6	0,5	1,20	0,14	0,10	1,40	Não
22.	0,46	76	50	39	N	0,8	0,5	1,60	0,10	0,10	1,00	Não
23.	0,43	70	48	32	N	0,6	0,5	1,20	0,11	0,09	1,22	Não
24.	0,45	75	46	40	N	0,6	0,4	1,50	0,10	0,10	1,00	Não
25.	0,31	63	50	31	N	0,7	0,5	1,40	0,10	0,07	1,40	Não
26.	0,48	71	50	33	N	0,8	0,5	1,60	0,14	0,11	1,27	Não
27.	0,46	67	49	34	N	0,8	0,5	1,60	0,13	0,12	1,08	Não
28.	0,47	68	51	40	N	0,6	0,6	1,00	0,11	0,09	1,20	Não

N	ICT 3	FEVE2	DDVE2	AE2	CONTSEGM2	E2	A2	RELE A2	ET2	AT2	RELEt At2	EVOLUÇÃO CLINICA
58.	0,43	68	49	42	N	0,6	0,4	1,50	0,10	0,09	1,11	Não
59.	0,47	67	54	33	Inferior-apical	0,8	0,6	1,33	0,11	0,08	1,37	Não
60.	0,41	75	50	31	N	0,6	0,5	1,20	0,10	0,09	1,10	Não
61.	0,42	72	46	36	N	0,6	0,5	1,20	0,13	0,09	1,44	Não
62.	0,46	49	54	39	N	0,5	0,6	0,80	0,06	0,11	0,54	Sintomas de IC
63.	0,40	73	48	34	N	0,6	0,5	1,20	0,10	0,08	1,25	Não
64.	0,50	43	59	38	N	0,3	0,5	0,40	0,04	0,09	0,44	AVCI
65.	0,48	75	47	39	N	0,5	0,7	0,71	0,07	0,12	0,58	Não
66.	0,51	56	55	41	Lateral	0,5	0,7	0,71	0,06	0,08	0,75	Não
67.	0,49	56	62	45	N	0,4	0,6	0,66	0,05	0,10	0,50	Não
68.	0,46	60	54	42	N	0,6	0,5	1,20	0,09	0,09	1,00	Não
69.	0,44	72	48	35	N	0,6	0,6	1,00	0,10	0,10	1,00	Não
70.	0,43	69	53	44	N	0,7	0,7	1,00	0,07	0,10	0,70	Não
71.	0,37	56	54	39	Inferior-apical	0,6	0,4	1,50	0,11	0,09	1,22	Não
72.	0,41	66	51	37	N	0,4	0,6	0,66	0,08	0,11	0,72	Não
73.	0,43	58	53	45	N	0,6	0,6	1,00	0,07	0,12	0,63	Não
74.	0,45	69	53	36	N	0,6	0,5	1,20	0,09	0,09	1,00	Não
75.	0,44	67	47	37	N	0,6	0,6	1,00	0,08	0,08	1,00	Não
76.	0,46	74	55	38	N	0,6	0,6	1,00	0,09	0,09	1,00	Não
77.	0,36	62	50	31	N	0,7	0,5	1,20	0,12	0,08	1,50	Não
78.	0,42	63	54	38	Posterior	0,5	0,7	0,71	0,07	0,09	0,77	Não
79.	0,38	63	55	38	N	0,7	0,6	1,16	0,11	0,10	1,10	Não
80.	0,47	54	53	37	Posterior-lateral	0,7	0,5	1,40	0,07	0,07	1,00	Não
81.	0,38	68	50	38	N	0,6	0,5	1,20	0,08	0,08	1,00	Não
82.	0,46	70	48	38	N	0,5	0,5	1,00	0,07	0,07	1,00	Não
83.	0,47	55	57	39	Posterior-apical	0,7	0,6	1,20	0,08	0,11	0,72	Não
84.	0,43	58	55	36	N	0,7	0,5	1,40	0,10	0,09	1,10	Não
85.	0,46	66	52	41	N	0,8	0,5	1,60	0,10	0,08	1,25	Não
86.	0,39	70	44	33	N	0,6	0,5	1,20	0,08	0,07	1,15	Não

N	ICT 3	FEVE2	DDVE2	AE2	CONTSEGM2	E2	A2	RELE A2	ET2	AT2	RELEt At2	EVOLUÇÃO CLINICA
87.	0,45	50	59	37	Apical	0,6	0,4	1,50	0,11	0,08	1,40	Não
88.	0,46	76	46	35	N	0,9	0,7	1,28	0,09	0,09	1,00	Não
89.	0,37	70	42	36	N	0,8	0,4	1,20	0,12	0,07	1,70	Não
90.	0,50	51	56	32	N	0,6	0,9	0,66	0,07	0,12	0,58	Não
91.	0,48	64	52	41	N	0,7	0,7	1,00	0,11	0,11	1,00	Não
92.	0,55	73	47	33	N	1,0	0,9	1,10	0,12	0,11	1,09	Não
93.	0,45	56	58	38	Apical	0,7	0,5	1,40	0,08	0,08	1,00	Não
94.	0,44	66	55	40	N	0,6	0,5	1,20	0,08	0,11	0,72	Não
95.	0,45	63	52	36	N	0,7	0,6	1,16	0,08	0,08	1,00	Não
96.	0,44	61	50	42	Lateral-apical	0,5	0,5	1,00	0,07	0,09	0,77	Não
97.	0,45	71	43	33	N	0,5	0,4	1,25	0,09	0,07	1,28	Não
98.	0,45	71	54	47	N	0,5	0,7	0,71	0,10	0,12	0,83	Não
99.	0,49	76	47	34	N	0,9	0,7	1,28	0,11	0,10	1,10	Não
100.	0,40	59	63	38	N	0,5	0,4	1,25	0,10	0,07	1,42	Não
101.	0,46	70	58	44	N	0,4	0,5	0,80	0,07	0,09	0,77	Não
102.	0,40	72	45	37	N	0,6	0,5	1,20	0,10	0,09	1,10	Não
103.	0,43	55	51	32	N	0,5	0,4	1,25	0,10	0,07	1,42	Não
104.	0,47	78	52	40	N	0,7	0,4	1,75	0,13	0,10	1,30	Não
105.	0,42	63	47	31	Lateral	0,6	0,5	1,20	0,08	0,07	1,14	Não
106.	0,39	73	49	39	N	0,7	0,5	1,40	0,08	0,07	1,14	Não