

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

RAFAEL BROLIO PAVÃO

Efeitos de terapêutica antiplaquetária e vasodilatadora microcirculatória sobre os distúrbios microvasculares e sintomas anginosos que ocorrem na cardiopatia crônica da doença de Chagas. Estudo prospectivo com coronariografia e cintilografia miocárdica de perfusão.

Ribeirão Preto

2018

RAFAEL BROLIO PAVÃO

Efeitos de terapêutica antiplaquetária e vasodilatadora microcirculatória sobre os distúrbios microvasculares e sintomas anginosos que ocorrem na cardiopatia crônica da doença de Chagas. Estudo prospectivo com coronariografia e cintilografia miocárdica de perfusão.

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. José Antonio Marin Neto

Ribeirão Preto

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da publicação
Biblioteca Central
Universidade de São Paulo – Campus Ribeirão Preto

Pavão, Rafael Brolio

Efeitos de terapêutica antiplaquetária e vasodilatadora microcirculatória sobre os distúrbios microvasculares e sintomas anginosos que ocorrem na cardiopatia crônica da doença de Chagas. Estudo prospectivo com coronariografia e cintilografia miocárdica de perfusão. Rafael Brolio Pavão / Orientador: Marin-Neto, José Antonio

Ribeirão Preto, 2018.
125 p.; 30cm

Dissertação de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Área de concentração: Clínica Médica.

1. Doença de Chagas. 2. Cardiomiopatia crônica da doença de Chagas. 3. Isquemia microvascular. 4. Dor torácica. 5. Cintilografia de perfusão miocárdica. 6. Ácido acetilsalicílico. 7. Verapamil

Nome: PAVÃO, Rafael Brolio

Título: Efeitos de terapêutica antiplaquetária e vasodilatadora microcirculatória sobre os distúrbios microvasculares e sintomas anginosos que ocorrem na cardiopatia crônica da doença de Chagas. Estudo prospectivo com coronariografia e cintilografia miocárdica de perfusão.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica.

Aprovado em: 26 de outubro de 2018.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Alfredo José Rodrigues

Instituição: Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HC FMRP USP

Julgamento: aprovado

Prof. Dr. Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva

Instituição: Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor HC FMUSP

Julgamento: aprovado.

Prof. Dr. Fausto Feres

Instituição: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Julgamento: aprovado

Prof. Dr. Henrique Turin Moreira

Instituição: Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HC FMRP USP

Julgamento: aprovado

Prof. Dr. José Antonio Marin Neto

Instituição: Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HC FMRP USP

Julgamento: aprovado

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas mais importantes para mim.

À minha querida mãe, Sueli de Lourdes Brolio Pavão, principal responsável pela minha vida, com tantos sacrifícios e renúncias me ensinou sobre generosidade e coragem, a quem devo meu caráter e minha força de viver.

Ao meu pai, Joacir Alexandre Pavão, que além de saudades, deixou boas lembranças e ensinamentos que me alicerçaram e me mantiveram sempre no caminho correto (*in memoriam*).

Ao meu irmão, Gabriel Brolio Pavão, amigo e parceiro, sempre me apoiando e dividindo os fardos da vida.

Ao amor da minha vida, Maria Lícia Ribeiro Cury Pavão, minha esposa e melhor amiga, ao meu lado em todos os momentos, apoiando e fortalecendo, tornando mais leves os dissabores da vida.

À minha pequena, Maria Júlia Cury Pavão, que trouxe um novo sentido à minha vida.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, agradeço a Deus por cada novo dia que proporciona, com força e perseverança para trilhar seus caminhos, sempre semeados com sua sabedoria.

À minha família, pelo apoio incondicional em todos os momentos, por todo amor e paciência com que me amparam e incentivam, em especial à minha esposa, Maria Lícia, eterna companheira e fonte de inspiração para sempre prosseguir.

Especialmente ao Prof. Dr. José Antonio Marin Neto, meu orientador, pelos ensinamentos e suporte em todas as etapas da construção desta tese, contribuindo de forma fundamental para meu crescimento pessoal e científico, período que guardarei com muita estima.

Ao Prof. Dr. André Schmidt, pela disposição sem fim, pelo altruísmo inspirador e pelo apoio todo esse tempo.

Ao amigo, Dr. Henrique Turin Moreira, não apenas pelo suporte estatístico, mas por todo o tempo e amizade que dedicou a mim, colaborando de maneira significativa para esta tese, $p < 0,001$.

Ao amigo, Dr. Antonio Carlos Leite de Barros Filho, pela amizade, ajuda no âmbito ecocardiográfico, e apoio incondicional em todas as horas.

Ao amigo e mestre, Dr. Jorge Luis Haddad, pela paciência, sabedoria e bom humor que me inspiraram a prosseguir.

Aos amigos e companheiros Elias de Mello Ayres Neto, Leon Gustavo dos Reis Macedo e André Vannuchi Badran, que se dedicaram a me apoiar, renunciando a períodos de lazer e descanso, para que essa dissertação chegasse ao fim.

Aos médicos e funcionários do Setor de Hemodinâmica que, de alguma forma, contribuíram para a produção deste trabalho. Em especial, a Rosângela Aparecida

Nery Morelato que, desde início deste projeto foi peça fundamental, tornando-se ponto de referência aos pacientes, com os quais sempre foi tão gentil e atenciosa.

Aos docentes, médicos contratados, funcionários, residentes e pós-graduandos de toda a Seção de Cardiologia que torceram e contribuíram para construção deste projeto.

Aos médicos e funcionários do Serviço de Medicina Nuclear, pelo auxílio na tramitação desta tese, disponibilizando tempo e paciência com tantos pacientes e exames. Agradecimentos especiais a Dr. Antonio Oswaldo Pintya e Alexandre Baldini de Figueiredo pelos diversos laudos e trabalho despendido a essa tese; e a José Eduardo Bortolieiro, sempre tão solícito e gentil com os pacientes.

À Coordenação de Pesquisa Clínica da Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pelo importante suporte de Monique Tonani, Ana Carolina Silva e, principalmente, Diego França.

Ao Dr. Danilo Santos Ribeiro, pela valiosa colaboração com os pacientes deste trabalho.

Por fim, agradeço aos pacientes, sujeitos e propósitos desta tese, cujos frutos mais valiosos almejo que sejam colhidos em seu benefício maior.

RESUMO

RESUMO

PAVÃO, Rafael Brolio. **Efeitos de terapêutica antiplaquetária e vasodilatadora microcirculatória sobre os distúrbios microvasculares e sintomas anginosos que ocorrem na cardiopatia crônica da doença de Chagas. Estudo prospectivo com coronariografia e cintilografia miocárdica de perfusão.** 125f. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Introdução: Dor torácica é sintoma frequente em pacientes com cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC). Embora, em muitos casos seja atribuído empiricamente a defeitos transitórios (isquêmicos) encontrados em cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), ainda não há evidências científicas que embasem terapêutica adequada para essa condição. **Objetivos:** Testar a hipótese de que ocorra redução $\geq 50\%$ do déficit perfusional transitório e melhora sintomática e de qualidade de vida após tratamento oral com verapamil e ácido acetilsalicílico (AAS) em pacientes com CCDC e dor torácica. **Métodos:** Estudo prospectivo, unicêntrico, que incluiu pacientes submetidos a cinecoronariografia por dor torácica, em que não foram identificadas lesões obstrutivas coronarianas significativas ($>30\%$) e não apresentavam disfunção ventricular moderada ou grave. Alterações de mobilidade segmentar na cineventriculografia e epidemiologia sugestiva apontaram para CCDC, que foi confirmada por dois testes sorológicos distintos. Isquemia microvascular foi comprovada por CPM com escore diferencial (*Summed Difference Score (SDS)*) ≥ 1 . Avaliação de dor torácica e qualidade de vida foi realizada por aplicação de Questionário de Angina de Seattle (QAS) e EQ-5D no momento da inclusão e após 3 meses de tratamento com verapamil e AAS, quando a CPM também foi repetida. As comparações pré e pós-tratamento do EQ-5D, QAS e *SDS* na CPM foram realizadas através de teste de Wilcoxon para amostras pareadas e não normalmente distribuídas. **Resultados:** Vinte e seis pacientes de ambos os gêneros (58% mulheres), idade média de 64 ± 10 anos, apresentaram melhora significativa de 55,6% no *SDS* após o tratamento (4,5 [4-9] vs 2,0 [0-4,25], $p < 0,001$). Dos 26 pacientes, 20 apresentaram melhora do *SDS*, dentre os quais, 10 com *SDS* igual a zero, ou seja, sem evidência de déficit perfusional transitório após o tratamento. Em 4 pacientes não houve mudança no *SDS* e apenas 2 apresentaram piora do *SDS*. Houve melhora significativa no valor indexado do EQ-5D após os 3 meses de tratamento ($0,63 \pm 0,11$ vs $0,77 \pm 0,17$, $p < 0,001$), assim como nas 5 subáreas que compõem o QAS ($p < 0,001$).

Conclusões: O uso combinado de vasodilatador microvascular e antiplaquetário (verapamil + AAS) associou-se a significativa redução dos defeitos perfusionais transitórios sugestivos de isquemia microvascular e a melhora de dor torácica e qualidade de vida em pacientes com CCDC. Este estudo pioneiro embasa investigações futuras no intuito de sedimentar evidências, comparar a placebo por exemplo, com intuito de definir terapêutica em pacientes com CCDC sintomáticos com distúrbios microvasculares.

Palavras-chaves: Doença de Chagas. Cardiomiopatia crônica da doença de Chagas. Isquemia microvascular. Dor torácica. Cintilografia de perfusão miocárdica. Ácido acetilsalicílico. Verapamil.

ABSTRACT

PAVÃO, Rafael Brolio. **Effect of microvascular vasodilator and antiplatelet therapy on myocardial perfusion disturbances and anginal symptoms in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy. A prospective study including coronary angiography and myocardial perfusion scintigraphy.** 125 p. Doctoral thesis. Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Background: Chest pain is a common symptom in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy (CCDC). Although this might be explained by myocardial perfusion scintigraphy (MPS) evidence of regional microvascular disturbances in patients with angiographically normal coronary arteries, there is no standard evidence based therapy for this condition. **Purpose:** Evaluate the impact of verapamil and acetylsalicylic acid (ASA) on symptoms, quality of life and myocardial perfusion defects in CCDC patients with chest pain and microvascular ischemia. **Methods:** 26 patients were evaluated in this clinical trial. CCDC was confirmed by 2 serologic tests. All of them had chest pain and no significant epicardial coronary artery lesions by coronary angiography or moderate/severe ventricle systolic dysfunction by left ventriculography. Questionnaires to evaluate quality of life (EQ-5D) and chest pain symptoms (Seattle Angina Questionnaire (SAQ)) and SPECT MPS (physical stress preferably) were performed before and three months after treatment with oral verapamil and ASA. Comparison of pre and post EQ-5D/SAQ and SPECT perfusion results were performed using Wilcoxon signed rank test for paired data. **Results:** Mean age was 64 ± 10 years, 15 (58%) women. SDS was significantly reduced by 55.6% after treatment ($4.5 [4-9]$ vs $2 [0-4.25]$, $p < 0.001$). Decrease in SDS was observed in 20 (77%) participants, of those ten (38.5%) exhibited a post-treatment SDS equals zero, i.e., had no more evidence of stress induced perfusion abnormalities. Four patients (15.3%) maintained SDS values and only 2 (7.7%) increased SDS after 3 months of medications. In the evaluation of quality of life and symptoms, enhancement in EQ-5D values (index value: 0.63 ± 0.11 vs 0.77 ± 0.17 , $p < 0.001$) and in all dimensions of QAS post treatment were also significant ($p < 0.001$). **Conclusions:** The combined use of a microvascular vasodilator and an antiplatelet agent seems to improve quality of life and chest pain symptoms and reduces ischemic perfusion abnormalities in patients with CCDC significantly. This study paved the way for an ongoing investigation aimed at getting

more definitive evidence of benefit with these drugs as compared to placebo in CCDC and idiopathic microvascular derangements.

Keywords: Chagas disease. Chronic Chagas disease cardiomyopathy. Microvascular ischemia. Chest pain. SPECT. Myocardial perfusion scintigraphy. Acetylsalicylic acid. Verapamil.

LISTAS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Casos estimados de indivíduos infectados por <i>T. cruzi</i> no mundo	27
Figura 2 – Proporção de <i>YLD</i> , <i>YLL</i> e <i>DALY</i> para cada uma das doenças tropicais negligenciadas (DTN)	28
Figura 3 – Taxas de <i>DALY</i> (por 100.000 habitantes) das doenças tropicais negligenciadas (DTN), divididas por gênero, grupo etário e causas etiológicas no Brasil em 2016	29
Figura 4 – Algoritmo para avaliação do indivíduo com doença de Chagas a partir do eletrocardiograma (ECG) convencional	32
Figura 5 – Algoritmo para estratificação de risco na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas	33
Figura 6 – Mecanismos etiopatogênicos envolvidos na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas	35
Figura 7 – Fluxograma de arrolamento de pacientes	51
Figura 8 – Diagrama esquemático de diferentes modelos de segmentação ventricular esquerda em Ecocardiografia	56
Figura 9 – Diagrama esquemático de segmentação ventricular esquerda em cineventriculografia	57
Figura 10 – Protocolo terapêutico de doença microvascular em pacientes com CCDC	59
Figura 11 – Ilustração esquemática da divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos para cintilografia de perfusão miocárdica <i>SPECT</i>	61

Figura 12 – Escala Analógica Visual – EQ5-VAS	65
Figura 13 – Variação de <i>SDS</i> (<i>Summed Difference Score</i>) pré e pós-tratamento nos 26 pacientes da amostra	76
Figura 14 – Cortes longitudinais e transversais nas fases de estresse e repouso de cintilografias de perfusão miocárdica de um dos pacientes da amostra antes e após tratamento com vasodilatador e agente antiplaquetário	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios de inclusão	52
Tabela 2 – Critérios de exclusão	53
Tabela 3 – Descrição do Questionário de Angina de Seattle	62
Tabela 4 – Descrição do questionário EQ-5D-3L	64
Tabela 5 – Características clínicas e demográficas da amostra	70
Tabela 6 – Características clínicas relacionadas à doença de Chagas	71
Tabela 7 – Resultados dos exames eletrocardiográficos	72
Tabela 8 – Análise dos parâmetros ecocardiográficos	74
Tabela 9 – Análise de dados dos exames radiológicos e contrastados	75
Tabela 10 – Análise comparativa dos resultados cintilográficos de perfusão miocárdica antes e após tratamento com AAS e verapamil	77
Tabela 11 – Análise comparativa dos questionários de avaliação de dor e qualidade de vida antes e após intervenção	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS: ácido acetilsalicílico

AMP: angina microvascular primária

bpm: batimentos por minuto

cAMP: monofosfato cíclico de adenosina

BAV: bloqueio atrioventricular

BDASE: bloqueio divisional anterossuperior esquerdo

BRA: bloqueador de receptor de angiotensina

BRD: bloqueio de ramo direito

BRE: bloqueio de ramo esquerdo

BVP: batimentos ventriculares prematuros

CCDC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas

CF: classe funcional

COX: cicloxigenase

CPM: cintilografia de perfusão miocárdica

DC: doença de Chagas

DDFVE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo

DLP: dislipidemia

DM: *diabetes mellitus*

ECG: eletrocardiograma

ECO: ecocardiograma

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay (ensaio de imunoabsorção enzimática)

EQ-5D: *EuroQol - 5 Dimension*

EQ-5D-3L: *EuroQol - 5 Dimension - 3 Level*

EQ-VAS: *EuroQol - 5 Dimension - Visual Analogic Scale*

FC: frequência cardíaca

FDG = ¹⁸F-FDG: fluorodesoxiglicose

FEVD: fração de ejeção de ventrículo direito

FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo

ICAM: *intracellular adhesion molecule*

IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina

ICT: índice cardiotorácico

IL: interleucina

m²: metro quadrado

mm: milímetro

mCi: *millicurie*

mg/dL: miligrama por decilitro

mmHg: milímetro de mercúrio

MP: marcapasso

NO: óxido nítrico

PAD/PAS: pressão arterial diastólica/ pressão arterial sistólica

PCR: *polymerase chain reaction*

PD2: pressão telediastólica do ventrículo esquerdo

PDE-5: fosfodiesterase-5

PET: tomografia por emissão de pósitrons

PPVE: parede posterior do ventrículo esquerdo

QAS: Questionário de Angina de Seattle

RFC: razão de fluxo coronariano

RX: radiografia

SDS: *Summed Difference Score*

SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fótons singulares

SRS: *Summed Rest Score*

SSS: *Summed Stress Score*

SVE: sobrecarga ventricular esquerda

T. cruzi: Trypanosoma cruzi

TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TVNS: taquicardia ventricular não-sustentada

TVS: taquicardia ventricular sustentada

TXA2: Tromboxano A2

U/kg: unidades por quilograma

VD: ventrículo direito

VE: ventrículo esquerdo

VN: valor de normalidade

WMSI: escore indexado de mobilidade segmentar

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS DE NOMES PRÓPRIOS

ABF: Alexandre Baldini de Figueiredo

ACLBF: Antonio Carlos Leite de Barros Filho

AOP: Antonio Oswaldo Pintya

AVB: André Vannuchi Badran

DCL: Daniel Conterno lemos

GCN: Gustavo Caires Novaes

GLF: Geraldo Luiz de Figueiredo

HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo

HCRP: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

IML: Igor Matos Lago

JAMN: José Antonio Marin Neto

JLH: Jorge Luis Haddad

LGRM: Leon Gustavo dos Reis Macedo

MLRCP: Maria Lícia Ribeiro Cury Pavão

MOLF: Moysés de Oliveira Lima Filho

NYHA: *New York Heart Association*

RBP: Rafael Brolio Pavão

SISNEP: Sistema Nacional de Ética em Pesquisa

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	26
1.1. Aspectos epidemiológicos atuais da doença de Chagas	26
1.2. Manifestações clínicas e classificação da doença de Chagas	29
1.3. Cardiomiopatia crônica da doença de Chagas	30
1.4. Isquemia microvascular como mecanismo fisiopatogenético	34
1.4.1. Evidências de estudos histopatológicos em humanos	36
1.4.2. Evidências a partir de estudos em animais de experimentação.....	37
1.4.3. Aspectos clínicos	40
1.4.4. Disfunção coronária macrovascular	40
1.4.5. Evidência objetiva de distúrbios perfusionais miocárdicos em humanos com CCDC	43
1.3.6. Consequências fisiopatológicas e oportunidades terapêuticas	45
2. OBJETIVOS	48
3. MATERIAIS E MÉTODOS	50
3.1. Casuística, critérios de inclusão e exclusão	50
3.2. Aspectos éticos	53
3.3. Eletrocardiograma de repouso de 12 derivações	53
3.4. Monitorização eletrocardiográfica de 24h (<i>Holter</i> de 24h)	54
3.5. Radiografia de tórax	54
3.6. Ecocardiograma transtorácico	55
3.7. Cineangiocoronariografia e ventriculografia de contraste radiológico	56
3.8. Protocolo operacional da fase de avaliação terapêutica	57
3.9. Cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) por tomografia computadorizada de emissão de fótons singulares (<i>SPECT</i>)	59
3.10. Questionário de Angina de Seattle	61
3.11. EQ-5D-3L	63
3.12. Cálculo amostral e análise estatística	65
4. RESULTADOS	69
4.1. Características clínicas e demográficas	69

4.2. Exames subsidiários protocolares	71
4.3. Avaliação cintilográfica comparativa entre as fases pré e pós-tratamento com AAS e verapamil	75
4.4. Análise da avaliação de dor e qualidade de vida após tratamento ativo	78
5. DISCUSSÃO	81
5.1. Distúrbios perfusionais miocárdicos em humanos com a CCDC	81
5.2. Distúrbios perfusionais miocárdicos em modelos experimentais de CCDC	84
5.3. Efeito de fármacos vasodilatadores e antiplaquetários na microcirculação	85
5.4. Análise dos presentes resultados no contexto da conceituação genérica de síndromes isquêmicas microvasculares	87
5.5. Características da amostra populacional de pacientes com CCDC recrutados neste estudo de teste terapêutico com fármacos dotados de ação vasodilatadora microvascular e antiplaquetária	90
5.6. Análise comparativa dos efeitos terapêuticos observados com avaliações objetivas e subjetivas	92
5.7. Implicações clínicas	94
5.8. Limitações do estudo	96
6. CONCLUSÕES	99
REFERÊNCIAS	101
APÊNDICES	114
ANEXOS	116

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

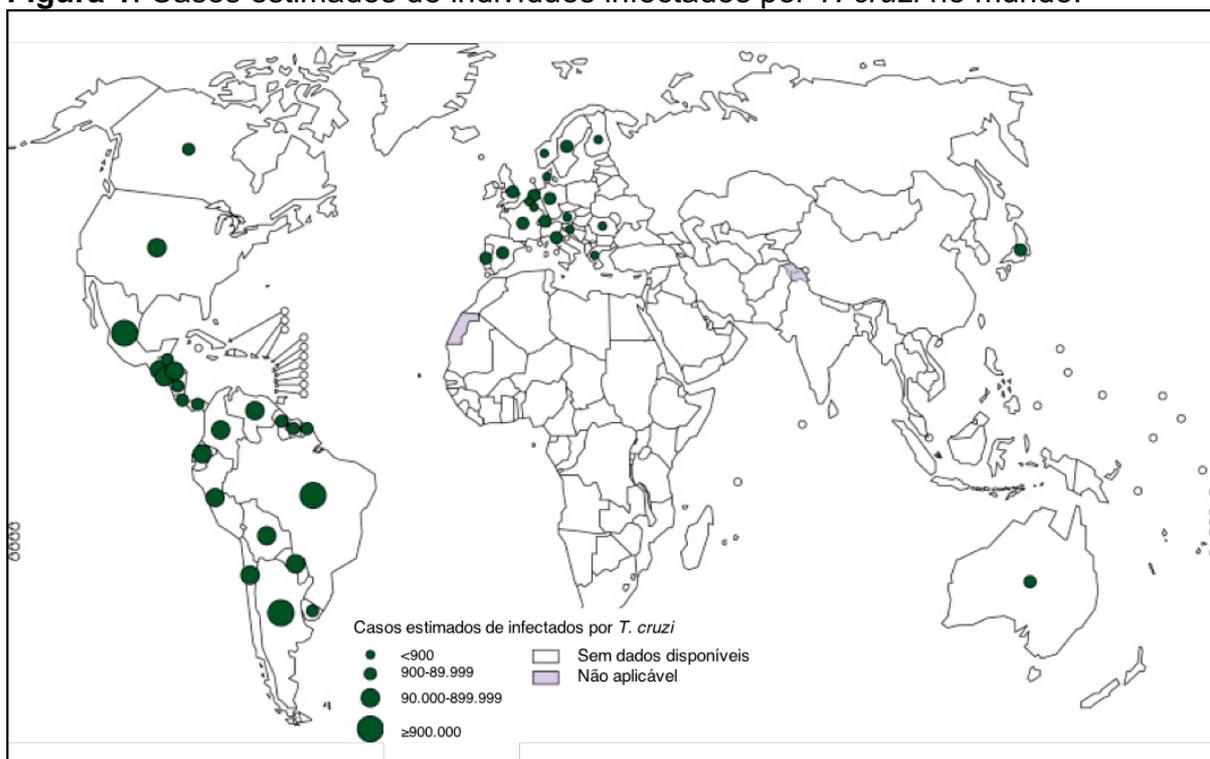
1.1. Aspectos epidemiológicos da Doença de Chagas

Transcorrido mais de um século após sua descrição por Carlos Chagas (Chagas, 1909), a doença de Chagas (DC) perdura como um problema de saúde pública, principalmente nos países endêmicos, como o Brasil (Rassi Jr *et al.*, 2010).

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 6 milhões de pessoas apresentam o diagnóstico da doença, a maior parte delas na América Latina, onde é considerada endêmica em 21 países (Hotez *et al.*, 2007; World Health Organization, 2015). Segundo estimativa da Organização Pan-Americana de Saúde, aproximadamente 65 milhões de pessoas vivem em áreas de exposição no continente americano e estão em risco de contrair a doença, que apresenta incidência anual de 28.000 novos casos nessa região e causa em média de 8.000 a 10.000 mortes por ano (Martins-Melo *et al.*, 2016). A transmissão vetorial ainda se encontra ativa em certos países latino-americanos e alguns deles não apresentam sequer programas de âmbito nacional para o controle desse problema. Estudo publicado em 2014, com revisão sistemática e metanálise que incluiu publicações de 1980 a 2012, verificou que houve queda da prevalência estimada da DC no Brasil, desde a década de 80, de 4,4% (IC95%: 2,9 – 7,2) para 2,4% da população (IC95%: 1,5 – 3,8), após o ano 2000; mostrou também maior prevalência em pacientes do gênero feminino (4,2%; IC95%: 2,6 – 6,8), > 60 anos (17,7%; IC95%: 11,4 – 26,5), moradores das regiões Nordeste (5,0%; IC95%: 3,1 – 8,1) e Sudeste (5,0%; IC95%: 2,4 – 9,9) e de áreas mistas, urbana e rural (6,4%; IC95%: 4,2 – 9,4) (Martins-Melo *et al.*, 2013).

Recentemente, o intenso fluxo migratório a partir dos países endêmicos em direção a países desenvolvidos tem ocasionado o aumento progressivo da detecção da DC em países não-endêmicos, tornando-a uma preocupação crescente, principalmente nos Estados Unidos e países europeus (Rassi Jr *et al.*, 2010). Estima-se que 300.000 indivíduos estejam infectados nos EUA e mais de 80.000 na Europa, sendo 50.000 apenas na Espanha (Bern, 2009; Gascon, 2010), como ilustrado na Figura 1.

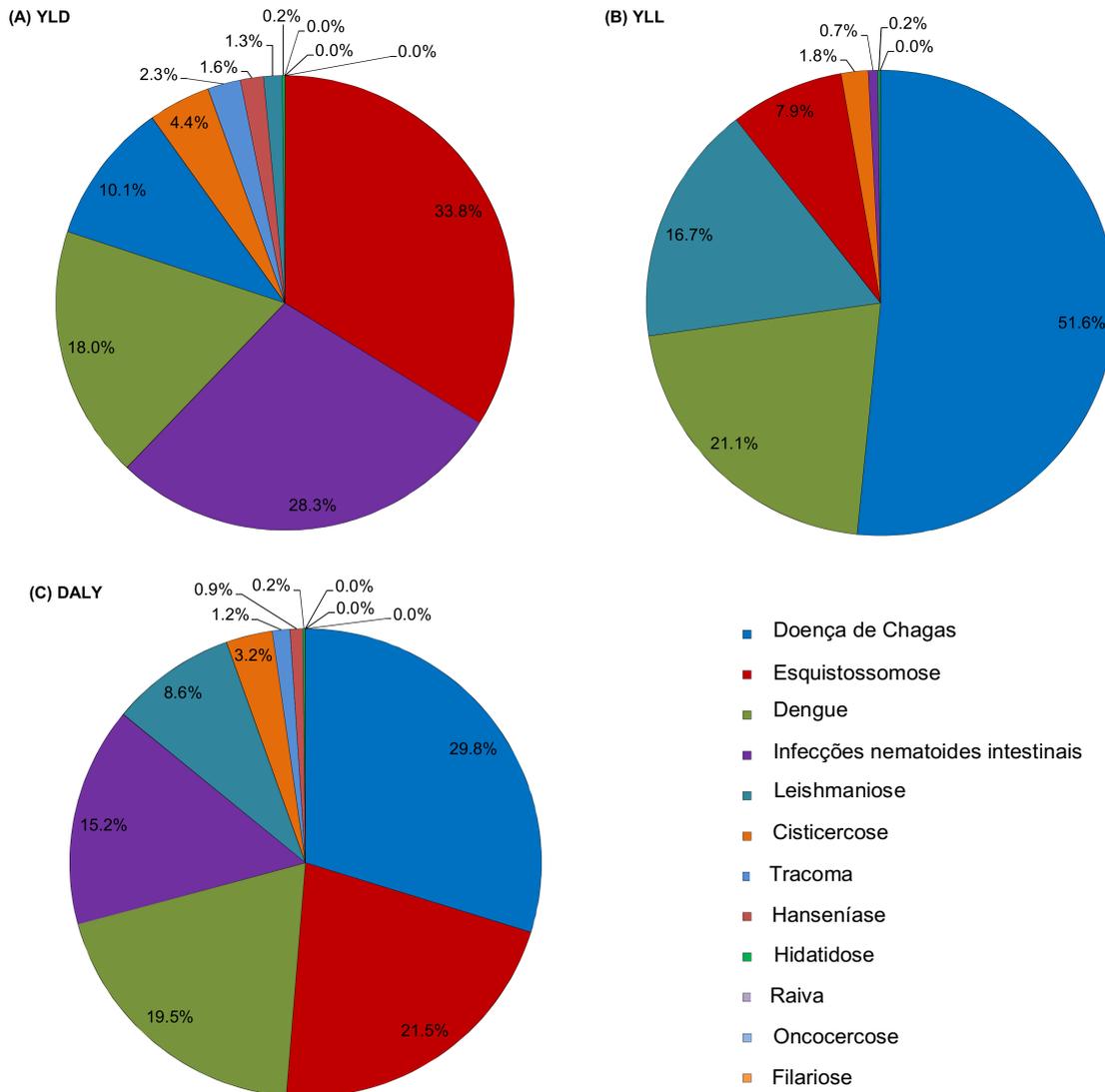
Figura 1. Casos estimados de indivíduos infectados por *T. cruzi* no mundo.



Adaptado de Dias JCP. *Global Heart*, 2015; 10(3): 193-202. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.06.003>.

Os custos globais associados à DC foram estimados em 7,19 bilhões de dólares por ano, de acordo com publicação de 2013, superior ao de reconhecidos problemas de saúde pública mundiais como o câncer uterino e outras doenças infecciosas como cólera e rotavírus (Lee *et al.*, 2013). Incorporado a esses custos relacionados à DC encontra-se a perda ou incapacidade de importante parcela da população economicamente ativa devido à alta taxa de morbimortalidade. Análise de dados nacionais extraídos do *Burden of Disease Study 2016* mostram que a DC está à frente do maior número de mortes dentre as 12 principais doenças tropicais negligenciadas (DTN) do Brasil, além de responsável por 51,6% de seu índice *YLL* (*Years of Life Lost*), conforme ilustrado na Figura 2. Quando se avalia incapacitação da população através de indicadores como *DALY* (*Disability-Adjusted Life Years*), verifica-se que a DC se destaca entre as congêneres, correspondendo a 29,8% de todo dano causado pelas DTN mais frequentes no país e 0,24% da taxa de *DALY* nacional. *DALY* por DC foi estimada em 141.640 [IC95%: 129.100 – 155.900]; e quando padronizado por grupo etário, em 70,7/100.000 [IC95%: 64,5 - 77,8] (Martins-Melo *et al.*, 2016; Martins-Melo *et al.*, 2018) (Figura 3).

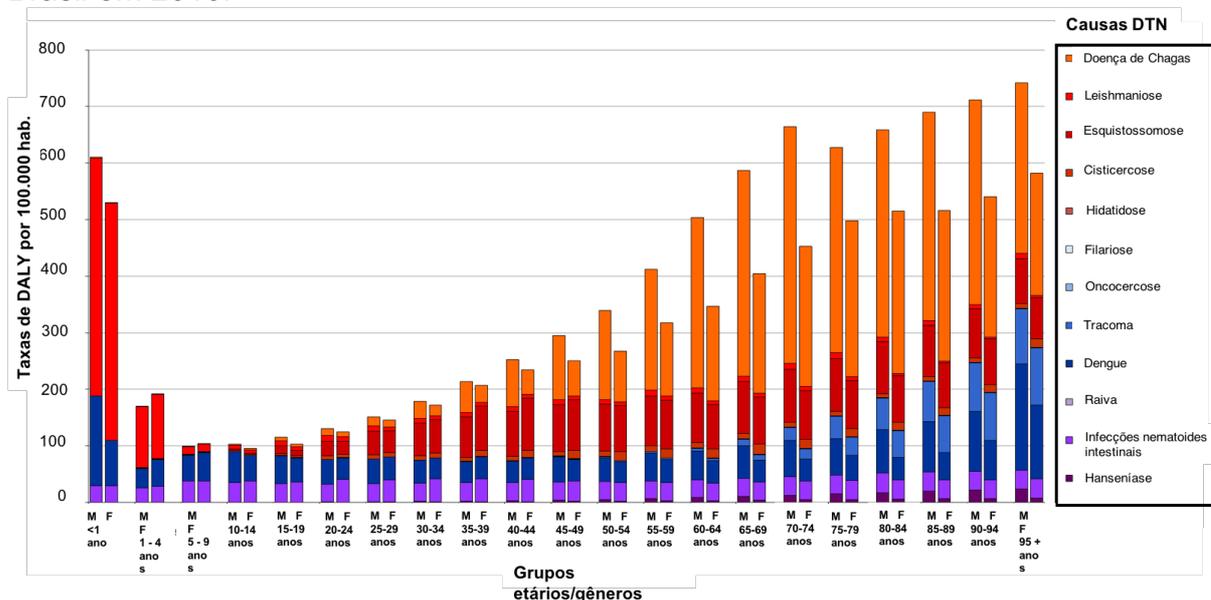
Figura 2. Proporção de YLD, YLL e DALY para cada uma das doenças tropicais negligenciadas (DTN).



YLD= years lived with disability; YLL= years of life lost; DALY= disability-adjusted life-years. Adaptado de Martins-Mello, FR. *PloS Negl Trop Dis.* 2018.

Não obstante a relevância clínica e epidemiológica e o alto impacto socioeconômico, a DC não recebe grande atenção da mídia ou do meio político, salientando o título do grupo de doenças que compõe, de acordo com a OMS: doença tropical negligenciada (Nunes *et al.*, 2013; Martins-Melo *et al.*, 2018).

Figura 3. Taxas de *DALY* (por 100.000 habitantes) das doenças tropicais negligenciadas (DTN), divididas por gênero, grupo etário e causas etiológicas no Brasil em 2016.



DALY = *disability-adjusted life-year*; M= gênero masculino; F= gênero feminino.
Adaptado de Martins-Mello, FR. *PloS Negl Trop Dis*. 2018.

1.2. Manifestações clínicas e classificação da doença de Chagas

DC desenvolve-se em duas fases muito distintas, dicotomizadas pelas suas manifestações clínicas e evolução temporal: aguda e crônica. A fase aguda pode ser devida à infecção primária ou à reativação de fase crônica. Na fase crônica, podemos identificar quatro formas clínicas evolutivas: a forma indeterminada, a forma cardíaca, a forma digestiva e a forma mista (acometimento cardíaco e digestivo no mesmo paciente).

Na fase aguda, há grande variação na sua apresentação clínica, desde casos graves de miocardite e meningoencefalite até oligo ou assintomáticos, com tempo de incubação de 3 a 22 dias após infecção pelo *T. cruzi*, (via transmissão vetorial, mais longa em casos de transmissão via transfusão sanguínea) e duração de até 4 a 8 semanas (Rassi, 2000). Quando há sinais de inflamação cardíaca, o quadro clínico se assemelha ao de outros casos de miocardite, com manifestações sistêmicas de febre, taquicardia desproporcional, esplenomegalia e edema. Sinais inflamatórios podem ser observados no local em que os parasitos penetraram na pele. Se o local de penetração foi a região ocular, pode ocorrer conjuntivite acompanhada de edema palpebral unilateral e adenopatia satélite pré-auricular (Sinal de *Romaña*) (Romaña,

1934). Espera-se bom prognóstico na maioria dos casos, sendo observado menos de 5% de mortalidade (Ministério Da Saúde Do Brasil, 2015).

Com períodos de incubação diferentes, apresentações clínicas com peculiaridades e prognósticos variados, outras formas de transmissão que resultam na forma aguda da DC devem ser assinaladas: sanguínea transfusional (Dias e Coura, 1997) ou por acidente laboratorial (Dias *et al.*, 2016); oral (Dias, 2006; Shikanai-Yasuda e Carvalho, 2012) e; vertical (Bittencourt, 1963). Além disso, reforça-se a existência da reativação da DC com sinais e sintomas da forma aguda nos casos de imunossupressão (e.g. Síndrome da imunodeficiência adquirida, transplante de órgãos), como entidade emergente que constitui problema de saúde pública em países que albergam indivíduos com forma crônica da DC (Vaidian *et al.*, 2004; Altclas *et al.*, 2005; Braz *et al.*, 2008).

Cerca de 10-15% de pacientes infectados poderão evoluir para a forma digestiva da DC e, nas formas mais graves há grande sobreposição com a forma cardíaca. A DC leva a lesões do sistema nervoso autônomo de todo trato gastrointestinal, mas as manifestações digestivas mais frequentes são disfagia e constipação, sintomas dos órgãos mais acometidos: esôfago e cólon, podendo levar a grandes dilatações e disfunção desses órgãos (Rassi Jr *et al.*, 2010).

Os pacientes infectados assumem a forma crônica que, em sua maioria, incluem-se num grupo assintomático, com exame físico e eletrocardiograma (ECG) de repouso sem alterações, além de resultados de radiografia de tórax, estudos de esôfago e cólons normais. Classificados como forma crônica indeterminada (FCI)(Dias, 1989), essa parcela importante dos portadores de DC apresenta prognóstico semelhante ao da população em geral, sendo necessário acompanhamento com ECG de maneira seriada, com intuito de detectar evolução da doença (Ianni *et al.*, 2001; Andrade *et al.*, 2011; Dias *et al.*, 2016).

1.3. Cardiomiopatia crônica da doença de Chagas

Porcentagem considerável dos pacientes infectados cronicamente passam a apresentar cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC), a forma clínica sintomática mais prevalente da doença de Chagas, responsável por elevada carga de morbimortalidade, com grande impacto social e médico-trabalhista (Dias *et al.*, 2016; Martins-Melo *et al.*, 2018). Entre as características mais peculiares da CCDC,

destacam-se seu caráter inflamatório e fibrosante, presença de arritmias ventriculares complexas em associação com distúrbios da formação e condução do estímulo elétrico atrioventricular e intraventricular, elevada incidência de morte súbita e de fenômenos tromboembólicos, além de disfunção biventricular e aneurismas ventriculares (Chagas e Villela, 1922; Dias e Kloetzel, 1968; Coura, 1985; Prata *et al.*, 1986; Dias *et al.*, 2016).

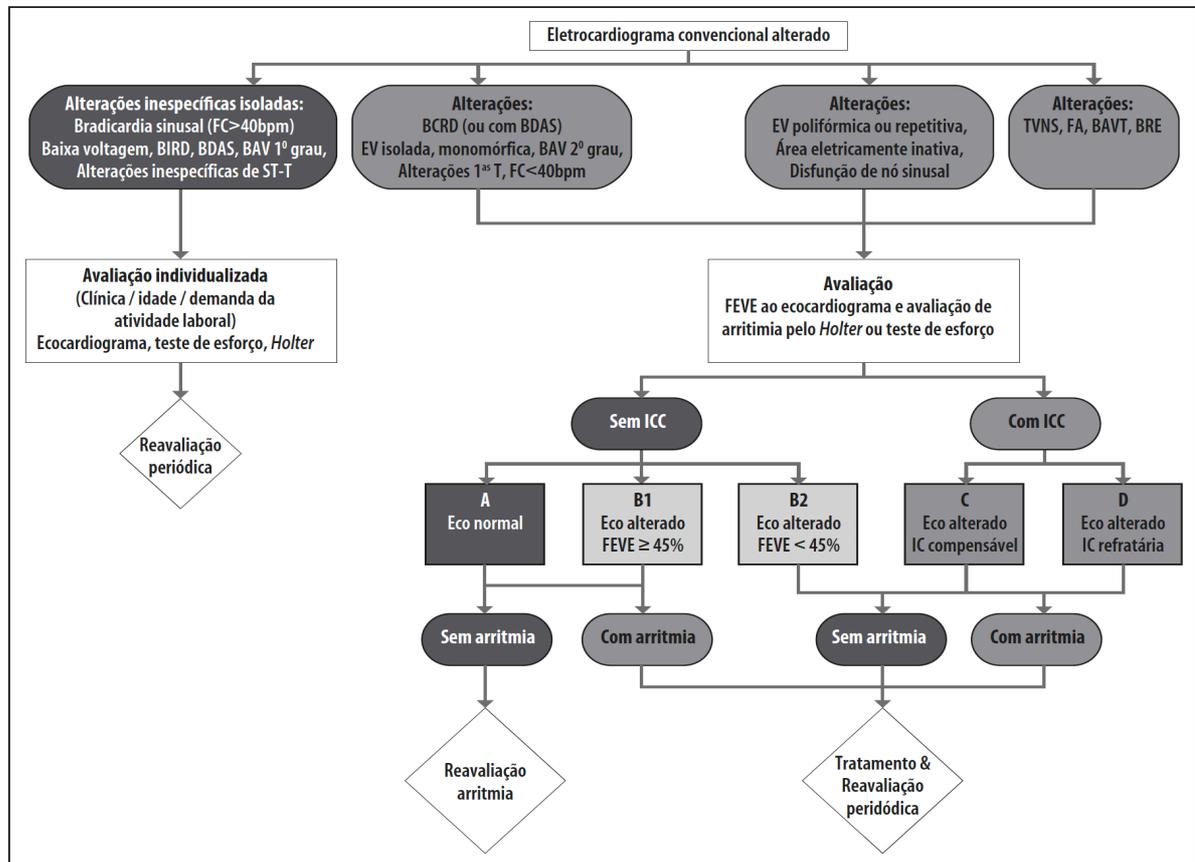
Na prática clínica a CCDC é detectada usualmente pela presença de alterações eletrocardiográficas, características da DC, com ou sem sintomas, em indivíduos com testes sorológicos positivos. Trata-se de método com elevado custo-benefício, com altas taxas de sensibilidade e especificidade ($\approx 90\%$). Centrado no ECG, o consenso mais recente de especialistas em DC traz fluxograma que engloba o processo diagnóstico, conforme apresentado na Figura 4. Os pacientes sintomáticos, mas sem alterações de ECG, não estão contemplados no fluxograma abaixo. Adicionalmente, há pouco frequentes casos de indivíduos cronicamente infectados, em que o ECG é normal, porém a cardiopatia é detectada por outros métodos cardiológicos (e.g. ecocardiograma (ECO), *Holter* 24h, ventriculografia radioisotópica ou de contraste radiológico, ressonância magnética cardíaca, etc.).

Com amplo espectro, as manifestações clínicas vão desde ausência de sintomas a formas de difícil manejo clínico, como insuficiência cardíaca grave, complicações tromboembólicas e arritmias ventriculares refratárias, e morte súbita.

O prognóstico dos pacientes com CCDC, além do estágio da doença, depende de diversos fatores. Entre eles, o de maior relevância, sem dúvida, seria a disfunção ventricular, relacionada ou não a outras complicações da DC (Rassi Jr *et al.*, 2007; Rassi Jr e Rassi, 2010; Pavão *et al.*, 2018). O escore de Rassi é ferramenta útil na estratificação do risco de morte para pacientes com CCDC, um escore que pontua características simples e resultados de exames subsidiários básicos de avaliação, como radiografia de tórax e *Holter* 24h. Divididos em 3 faixas, essa pontuação difere riscos de morte nesses pacientes. Através de um seguimento de 10 anos, os pacientes classificados como baixo risco (escore: 0 - 6) apresentaram mortalidade de 9 a 10%; risco intermediário (escore 7 - 11), mortalidade de 37 a 44% e; alto risco (escore entre 12 e 20), mortalidade de 84 a 85%. A combinação de disfunção sistólica ventricular esquerda, mesmo que apenas regional, e TVNS associou-se a risco de morte particularmente elevado, da ordem de 15,1 vezes. A detecção de TVNS

isoladamente foi associada a aumento da mortalidade de 2,15 vezes (Rassi Jr *et al.*, 2006).

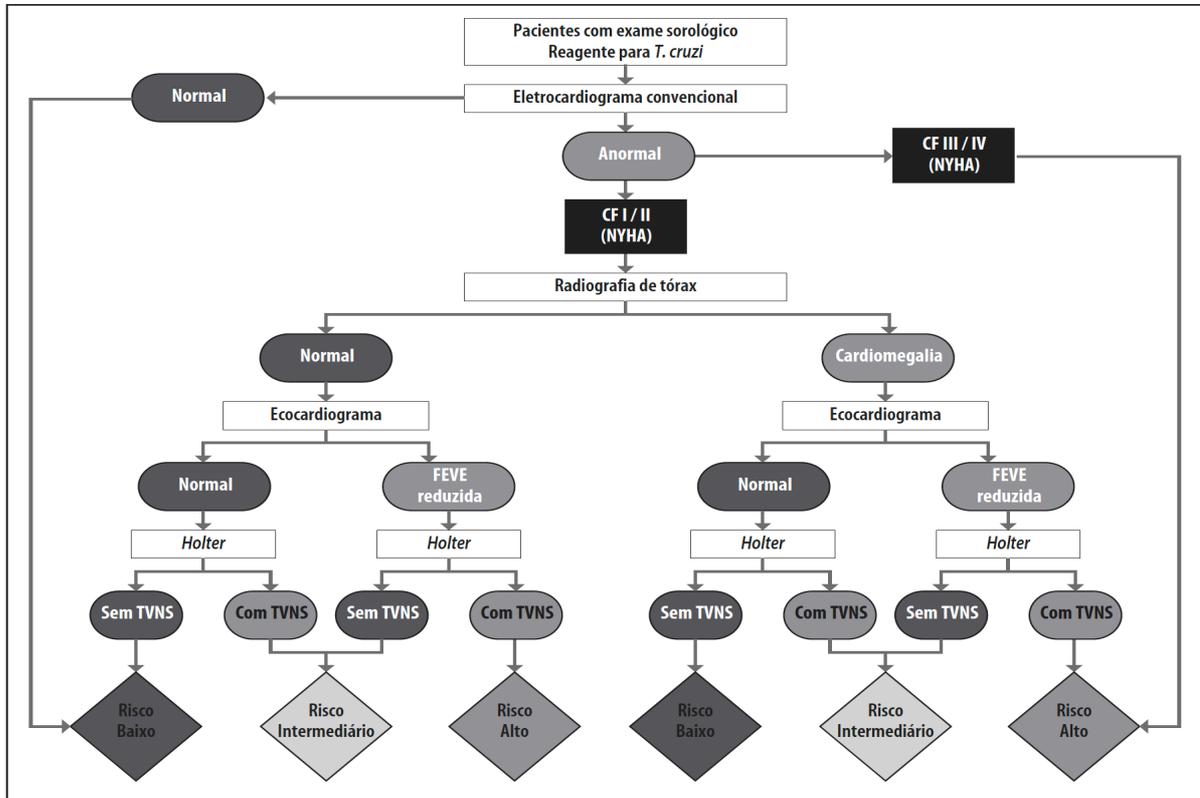
Figura 4. Algoritmo para avaliação do indivíduo com DC a partir do ECG convencional.



BIRD: bloqueio incompleto de ramo direito; BDAS: Bloqueio divisional anterossuperior; BAV: bloqueio atrioventricular; ST-T: segmento ST-T; BCRD: bloqueio completo do ramo direito; EV: extrassístole ventricular; T: onda T; FC: frequência cardíaca; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; FA: fibrilação atrial; BAVT: bloqueio atrioventricular total; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; ECO: ecocardiograma. Adaptado do Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. DOI: 10.1590/0037-8682-0505-2016.

Baseado nos dados acima, o Consenso Brasileiro em Doença de Chagas divulgou um fluxograma para estadiamento desses pacientes através das variáveis que definem prognóstico, de maneira independente ou conjunta: classe funcional III/IV da NYHA, ECG convencional com baixa voltagem nas derivações clássicas, cardiomegalia à radiografia de tórax, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (ECO transtorácico) e taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) ao *Holter* 24h (Rassi Jr *et al.*, 2007). Figura 5.

Figura 5. Algoritmo para estratificação do risco na CCDC.



CF: classe funcional; NYHA: New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada. Adaptado de *Rassi Jr. A et al. 2007* e Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. DOI: 10.1590/0037-8682-0505-2016.

O tratamento etiológico, baseado em agentes antiparasitários para tratamento da infecção pelo *T. cruzi* é bastante limitado na fase crônica da cardiopatia da doença de Chagas, devido ao dano miocárdico já estabelecido (pouco reversível) nas fases avançadas da cardiomiopatia. O estudo BENEFIT com 2854 pacientes randomizados para o uso de benznidazol ou placebo evidenciou que a terapia tripanossomicida foi eficaz apenas para negatização da detecção do parasita avaliada pela técnica da *polymerase chain reaction* (PCR) (66% no grupo tratamento x 34% no grupo controle); todavia, a negatização não se correlacionou com benefício clínico ao longo de cerca de 5 anos do seguimento (Marin-Neto *et al.*, 2007; Morillo *et al.*, 2015). Devido às diferenças nos dados obtidos em diferentes países da América Latina, análise suplementar com os desfechos verificados no Brasil permitiu a geração da hipótese de que, provavelmente associado a predomínio da linhagem Tc-II do *T. cruzi* em nosso país, que parece ser mais sensível à ação tripanossomicida do benznidazol, o

tratamento etiológico possa vir a ter benefício clínico para os pacientes brasileiros cronicamente infectados, mas ainda sem cardiopatia muito avançada (Rassi Jr *et al.*, 2017). Portanto, o tratamento deve ser individualizado, e outros estudos são necessários para definir sua indicação nessa fase.

Além do supracitado, o tratamento deve visar às síndromes clínicas apresentadas pelos pacientes com CCDC, sendo as mais frequentes: insuficiência cardíaca, arritmias, tromboembolismo e manifestações anginosas. Embora haja peculiaridades, *grosso modo*, insuficiência cardíaca, arritmias e prevenção de fenômenos tromboembólicos têm manejo clínico semelhante ao dessas síndromes com outras etiologias. Pelo menos 20-40% dos pacientes com CCDC queixam-se de dor precordial, com características geralmente atípicas quando comparadas à *angina pectoris* clássica, ocorrendo muitas vezes em repouso e sem relação com esforço físico, duração variável e resposta errática a nitratos sublinguais (Rassi Jr *et al.*, 2010). A síndrome anginosa secundária à CCDC, apesar de frequente, não possui tratamento específico e eficaz estabelecido.

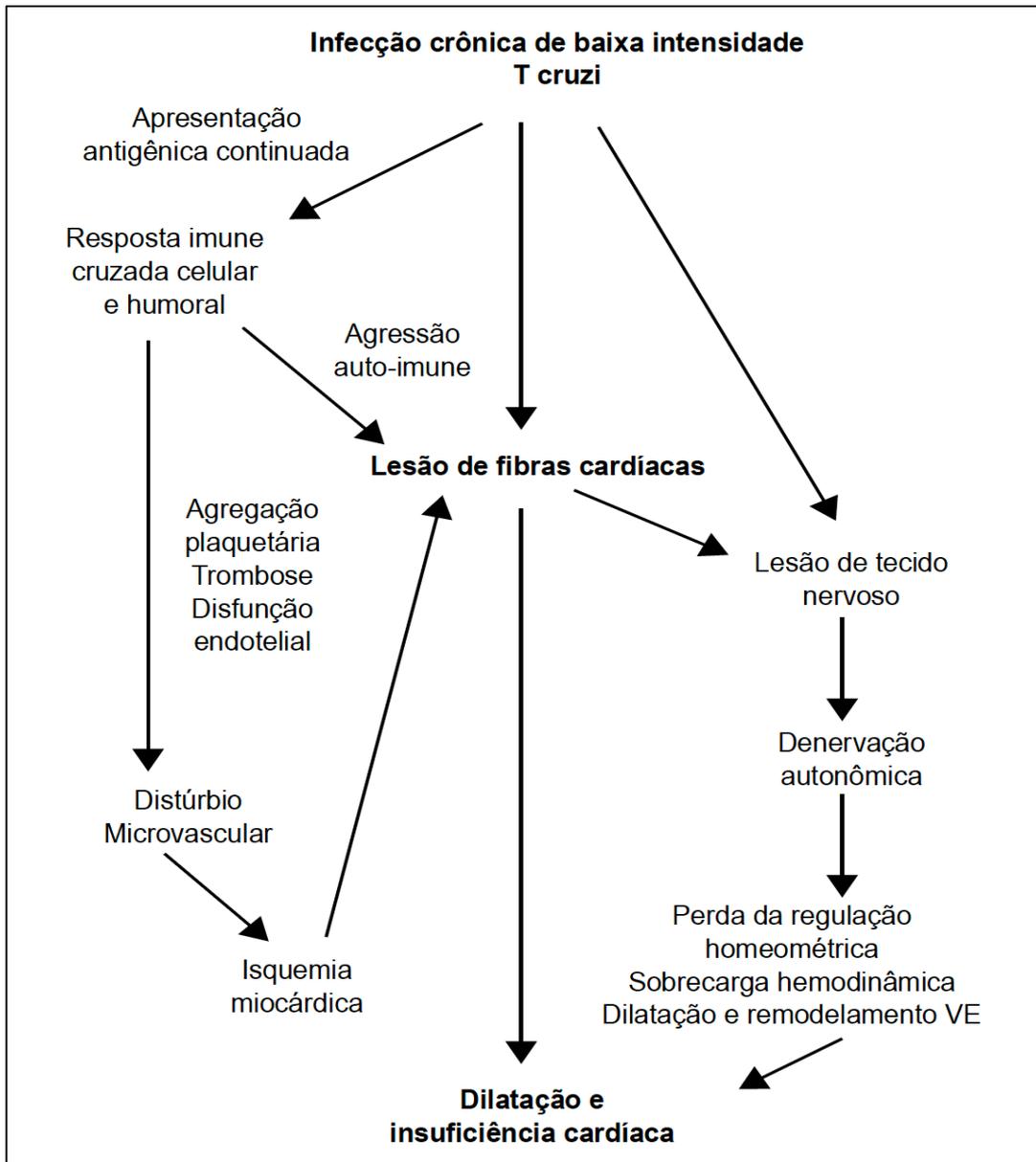
1.4. Isquemia microvascular como mecanismo fisiopatogenético

Na fase aguda, a patogenia está intimamente relacionada à infestação e multiplicação parasitária no miocárdio, além de outros tecidos comumente acometidos como o sistema nervoso e aparelho digestivo, enquanto linfadenopatia e hepatoesplenomegalia são devidas à resposta imunológica sistêmica e correlacionam-se com a elevada parasitemia (Rassi e Little, 2000; Rassi Jr *et al.*, 2010).

Na fase crônica da doença, após a remissão da parasitemia e das reações inflamatórias sistêmicas, desencadeia-se processo inflamatório miocárdico incessante e de baixa intensidade, levando a necrose de fibras e fibrose reativa e reparativa progressivas. Acredita-se hoje que a miocardite crônica da doença de Chagas deva-se a dois processos patogénicos principais: lesão miocárdica diretamente associada à inflamação causada por parasitismo de fibras cardíacas, multifocal, embora de baixa intensidade; e ao dano miocárdico causado por reação inflamatória imunológica, contra antígenos parasitários, constantemente estimulada pela presença dos mesmos nos miócitos (Marin-Neto *et al.*, 2007).

Adicionalmente, admite-se que existam ainda dois mecanismos auxiliares e amplificadores da lesão miocárdica: distúrbios da perfusão miocárdica pela presença de anormalidades da microcirculação coronária e anormalidades da inervação autonômica cardíaca (Figura 6) (Marin-Neto *et al.*, 2007).

Figura 6. Mecanismos etiopatogênicos envolvidos na CCDC.



Adaptado de Marin-Neto *et al.*, *Circulation*, 2007. DOI:10.1161/circulationaha.106.624296.

Diversas linhas de evidência suportam o conceito de que isquemia miocárdica, provocada por distúrbios microcirculatórios, seja importante mecanismo patogenético na CCDC. A seguir serão descritos estudos histopatológicos em humanos biopsiados

ou necropsiados, pesquisas experimentais em animais e investigações com cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) que amparam essa afirmativa.

1.4.1. Evidências de estudos histopatológicos em humanos

Estudos necroscópicos realizados em indivíduos que morreram pela fase aguda da moléstia de Chagas atribuíram à inflamação perivascular microcirculatória pelo menos parte da responsabilidade pela degeneração miocárdica observada (Vianna, 1911). Outros estudos necroscópicos foram realizados, agora em pacientes mortos durante a fase crônica da doença, e descreveram proliferação intimal, constrição luminal e colapso de arteríolas intramiocárdicas (Torres, 1958). Tais anormalidades microcirculatórias, que incluíam a presença de marcante espessamento da membrana basal em capilares, foram interpretadas como causando a miocitólise focal distribuída difusamente nesses estudos necroscópicos, bem como em espécimes obtidos por biópsia miocárdica (Ferrans *et al.*, 1988).

Diversos outros estudos vieram reforçar o conceito de que padrões anormais de vasodilatação e vasoconstrição, em nível microcirculatório, produzam lesões miocárdicas em pacientes com doença de Chagas (Laranja *et al.*, 1956; Köberle, 1958; Ferreira *et al.*, 1980; Higuchi *et al.*, 1998). Chamava a atenção dos pesquisadores o fato de que a característica necrose celular focal e sua imediata consequência – a fibrose reparativa intersticial –, detectadas em corações de pacientes com a doença de Chagas, obedecessem a padrão semelhante ao observado em modelos experimentais de lesão miocárdica induzida por isquemia e reperfusão. Tais considerações levaram a postular-se que distúrbios microvasculares transitórios, de baixa intensidade e curta duração, estivessem essencialmente implicados na patogênese da CCDC (Morris *et al.*, 1990; Rossi, 1990).

Também estudos em material de necropsia, correlacionando a presença de aneurismas apicais com escores proporcionais à massa miocárdica e à condição de irrigação coronária, concluíam pela interveniência de mecanismos de isquemia na gênese daquela lesão tipicamente associada à CCDC (Mello De Oliveira, 1998). Embora estudo recente, retrospectivo, não tenha demonstrado correlação entre regiões com defeitos perfusionais e territórios de irrigação coronariana possivelmente deficiente, isto é, em áreas de "watershed" vascular, em pacientes com CCDC submetidos a CPM e cinecoronariografia (Terra, 2018), subsiste a hipótese aventada

previamente de que os típicos aneurismas ventriculares presentes em muitos pacientes com CCDC decorram da coalescência de microinfartos induzidos principalmente em regiões “divisoras de águas”, isto é, em territórios vasculares coronários relativamente rarefeitos, e onde distúrbios microcirculatórios possam ser desencadeados ou agravados por hiperestimulação adrenérgica anormal (Higuchi *et al.*, 1999). Assim, deve-se fomentar novas pesquisas no intuito de desvendar a incógnita predileção de acometimento de certos territórios miocárdicos na CCDC.

1.4.2. Evidências de estudos em animais de experimentação

Ainda na década de 1970, estudos histopatológicos e histoenzimológicos em ratos Wistar infectados cronicamente com o *Trypanosoma cruzi* e em outros, submetidos a injeções repetitivas de isoproterenol, evidenciavam semelhanças entre as lesões miocárdicas detectadas em ambos os modelos experimentais; e também sugeriam que as lesões miofibrilares, de aspecto isquêmico, poderiam ser causadas por cardiotoxicidade dependente de estimulação catecolamínica excessiva (Mello De Oliveira, 1976).

Em estudos experimentais com modelo murino de doença de Chagas foi possível detectar por meio de técnicas histoquímicas a isquemia miocárdica, que se associou a distúrbios microvasculares coronários que culminavam com a presença de trombos plaquetários oclusivos (Rossi *et al.*, 1984; Rossi e Carobrez, 1985). Também nesse modelo experimental foram descritas outras anormalidades microcirculatórias estruturais, que determinavam a ocorrência de proliferação intimal e constrição vascular focal (Factor *et al.*, 1985). Tais alterações foram atribuídas a lesões endoteliais diretamente ligadas à infecção pelo parasito (Rossi, 1997) ou indiretamente produzidas por mecanismos imunológicos celulares (Andrade *et al.*, 1994).

As alterações microcirculatórias provocadas pela infecção por *T. cruzi* podem ser dependentes de excessiva produção de endotelina, que inibe a formação de cAMP, induz espasmo arteriolar e estimula a adesão plaquetária ao endotélio (Tanowitz *et al.*, 1992; Petkova *et al.*, 2001). Outra possibilidade consiste na produção, por formas tripomastigotas de *T. cruzi*, de neuraminidases removedoras do ácido siálico das superfícies endoteliais, tornando-as vulneráveis ao ataque plaquetário e subsequente trombose local (Libby, 1986). Ainda outra possibilidade fisiopatológica

reside no aumento dos níveis de tromboxano-A2 (TXA2), detectado no modelo murino de infecção crônica pelo *T. cruzi*, reforçando a tendência de adesividade e agregação plaquetária e levando a trombozes microvasculares localizadas (Tanowitz *et al.*, 1990).

Além da diminuição dos níveis de TXA2 via inibição da cicloxigenase-1 (COX1), o uso do ácido acetilsalicílico (AAS) em culturas de células e modelos animais infectados por *T. cruzi* se correlacionou à redução de moléculas de adesão endotelial solúveis (ICAM e E-selectina) através de vias alternativas à COX (Molina-Berrios *et al.*, 2013). Baixas doses de AAS se associaram a aumento significativo de lipoxinas A4 (15-Epi-lipoxina A4), metabólito ativo do ácido aracádônico com importante papel anti-inflamatório, dificultando a internalização do *Trypanosoma* em macrófagos (Carvalho De Freitas *et al.*, 2017), reduzindo seu poder de infecção em fase aguda, além de reduzir dano miocárdico e normalizar enzimas que expressam atividade inflamatória endotelial também em fase crônica da DC em murinos (Molina-Berrios *et al.*, 2013). Essa inibição se associou a aumento da produção de interleucina-1 (IL-1) e óxido nítrico (NO) por macrófagos, apontando o envolvimento de lipoxinas, prostaglandinas e NO na regulação da ação anti-*T. cruzi* por essas células (Malvezi *et al.*, 2014).

É bem conhecido o fato de que o infiltrado inflamatório tipicamente encontrado em corações acometidos por DC leve à produção de citocinas capazes de induzir reatividade microvascular anormal. Trabalho seminal realizado em modelo murino de infecção por *T. cruzi* demonstrou que esses distúrbios podem ser parcialmente reversíveis por administração precoce de verapamil: com esse agente vasodilatador em nível microvascular, também provido de atividade antiplaquetária, foi possível reduzir a mortalidade da fase inicial da infecção e também atenuar a progressão das lesões miocárdicas na fase crônica (Morris *et al.*, 1989). O mesmo agente mostrou-se capaz de reverter os distúrbios microvasculares – espasmos segmentares e hipofluxo capilar – diretamente visualizados em preparação de tecido cremastérico de camundongos infectados com *T. cruzi* (Tanowitz *et al.*, 1989; Tanowitz *et al.*, 1996).

Em 2016, trabalho realizado em nossa instituição, também utilizando modelo experimental de CCDC em hamsters, comparou atividade inflamatória e presença de fibrose, bem como mobilidade segmentar e global de VE em animais infectados com *T. cruzi* e em animais controles (não infectados). Após 6 meses, o grupo infectado apresentou maior deterioração da função ventricular comparativamente ao grupo

controle, e aqueles com FEVE reduzida apresentaram aumento do diâmetro ventricular telediastólico e do escore indexado de mobilidade segmentar comparativamente ao grupo controle. Em relação aos animais com contratilidade normal, aqueles com mobilidade segmentar reduzida apresentaram maior extensão de fibrose e inflamação. Entretanto, apenas a área da inflamação, mas não a de fibrose, correlacionou-se significativamente com as alterações de mobilidade segmentar. Esses dados se mantiveram fortemente significativos e correlacionados à inflamação, sobrepondo-se à presença de fibrose, em análise mais tardia, aos 10 meses, podendo-se inferir a predominante existência de miocárdio viável, inflamado, mas não substituído por fibrose, em áreas com mobilidade anormal (Oliveira *et al.*, 2016).

Esses resultados se fortaleceram com aqueles descritos na tese de doutorado do mesmo autor (Oliveira *et al.*, 2018), em que comparou FEVE (ECO bidimensional) e defeitos perfusionais de repouso dos hamsters com CPM aos 2, 4, 6, 8 e 10 meses após infecção experimental por *T. cruzi*. A FEVE reduziu-se significativamente a partir do oitavo até o décimo mês. Os defeitos perfusionais surgiram desde o segundo mês, sua extensão progredindo e correlacionando-se negativamente com a FEVE a partir do sexto até o décimo mês. Ao final dos 10 meses, os animais foram submetidos a tomografia com emissão de pósitrons (PET), sacrificados, e estudados com análise histológica, verificando-se que as áreas de defeito perfusional cintilográfico estavam associadas a aumento da captação de FDG, sugerindo correlação entre inflamação e alteração de perfusão miocárdica em repouso.

Realizado também em nossa instituição, outro experimento testou o efeito do uso prolongado de dipiridamol em hamsters, com modelo semelhante de CCDC (Tanaka *et al.*, 2018). Avaliação de perfusão miocárdica com cintilografia ocorreu antes e após uso de dipiridamol versus placebo por 30 dias, não apenas em hamsters infectados com *T. cruzi*, como também em controles não infectados. Os animais infectados com *T. cruzi* apresentavam, desde avaliação inicial, maiores áreas de defeito perfusional e, após terapia com dipiridamol ou placebo, apresentaram redução da função ventricular além de maiores áreas de inflamação e fibrose intersticial, quando comparados com controles. No entanto, apenas o grupo infectado que recebeu dipiridamol apresentou redução significativa da área de defeito perfusional em relação ao seu placebo. Não houve modificação no padrão inflamatório na análise histológica ou variação da área cintilográfica nos grupos controles (dipiridamol e

placebo). Embora não tenha sido verificada redução numérica de células inflamatórias ou da área de fibrose entre esses últimos, o uso prolongado de dipiridamol, agente antiplaquetário e vasodilatador da microcirculação coronária, foi associado a diminuição dos defeitos perfusionais cintilográficos de repouso, sugerindo que essas áreas possam corresponder a miocárdio viável hipoperfundido.

Finalmente, outros mecanismos moleculares interferindo com a funcionalidade microcirculatória parecem existir na cardiomiopatia de etiologia da doença de Chagas, por exemplo, a calreticulina, uma proteína ligante de cálcio, componente do parasito, também presente no coração humano, a qual mostrou-se capaz de modular o sistema de complemento e inibir a angiogênese (Ferreira *et al.*, 2005).

1.4.3. Aspectos clínicos

Inicialmente, diversas manifestações clínicas da cardiopatia da doença de Chagas em sua fase crônica sugerem a participação de isquemia miocárdica em sua patogênese. Substantial proporção de pacientes (20%-50%) tem dor precordial que se parece com a clássica *angina pectoris* em seu caráter (opressão, queimação) e localização (retroesternal), mas que não tem usualmente relação constante com o esforço físico (ocorre muitas vezes em repouso) e não se alivia na maioria dos casos por uso de nitratos (Marin-Neto *et al.*, 2010). Em concomitância a esses sintomas, ao eletrocardiograma, muitos indivíduos com CCDC, similarmente aos pacientes com isquemia clássica por obstrução coronária, exibem alterações do segmento ST compatíveis com isquemia miocárdica, bem como ondas Q indicativas de necrose miocárdica e áreas de inatividade elétrica (Feit, 1983; Simões *et al.*, 1993; Marin-Neto *et al.*, 2010).

Também de forma análoga ao verificado nos pacientes com doença coronária subepicárdica, em muitos cardiopatas de etiologia da DC se detecta a presença de discinergias ventriculares regionais (Hammermeister *et al.*, 1984). Não obstante essas similitudes clínicas entre as cardiopatias por obstrução coronária e por infecção com o *Trypanosoma cruzi*, nesta última, quase invariavelmente, a cinecoronariografia de contraste radiológico evidencia coronárias angiograficamente normais, isto é, sem obstruções detectáveis em artérias epicárdicas (Arreaza *et al.*, 1983; Hagar, 1991).

1.4.4. Disfunção coronária macrovascular

Se, mesmo com todos aqueles comemorativos clínicos acima citados, a anatomia coronária vista angiograficamente revela-se normal nos pacientes com CCDC, a funcionalidade da macrocirculação coronária pode estar alterada. Outrossim, a resposta vasodilatadora à acetilcolina, dependente de integridade endotelial, pode estar deprimida, em contraste com a preservação da resposta à adenosina, que prescinde da ação do endotélio (Torres *et al.*, 1995). Outro estudo, em nosso laboratório, mostrou, com angiografia coronária quantitativa, respostas atenuadas aos testes da hiperventilação e da administração (sublingual) de nitrato, em pacientes com a CCDC e angina atípica, mas suficientemente eloquente do ponto de vista clínico, para indicar-se a coronariografia (Marin-Neto *et al.*, 1995).

Outro estudo, agora em indivíduos com forma indeterminada da doença de Chagas, empregou ecocardiografia de estresse com vasodilatador (dipiridamol) para avaliação de reserva de fluxo coronariano (RFC), razão entre fluxo coronariano em vasodilatação máxima (dipiridamol) e ao repouso através de doppler pulsado em artéria descendente anterior. Comparados a controles, não apresentavam diferença quanto a parâmetros ecocardiográficos diastólicos ou sistólicos de VE ou VD, aliás com mesma capacidade funcional ao teste ergométrico. Entretanto, quando comparados aos controles, a RFC foi significativamente menor no grupo CCDC ($1,9 \pm 0,4$ vs $2,6 \pm 0,5$, $p < 0,001$), demonstrando sinais de disfunção endotelial em pacientes ainda na fase indeterminada (Rabelo *et al.*, 2014).

Em conjunto, esses resultados expressam a ocorrência de regulação anormal da circulação coronária em nível subepicárdico, relacionada com disfunção endotelial e não-endotelial-dependente, em pacientes com CCDC manifestando precordialgia, mas com coronárias isentas de lesões obstrutivas pela coronariografia.

Essas características na CCDC e os mecanismos envolvidos são muito semelhantes àqueles encontrados na chamada Síndrome “X”, descrita pela primeira vez em 1967 por Likoff (Likoff *et al.*, 1967). Essa síndrome, usualmente diagnosticada por exclusão, em até 40% dos pacientes submetidos a cateterismo cardíaco por sintomas anginosos típicos, e durante o qual não se evidencia a doença coronariana subepicárdica obstrutiva (Patel *et al.*, 2010). É também cunhada como originando os termos doença miocárdica isquêmica microvascular, e *angina microvascular*, quando a essas características se somam alterações eletrocardiográficas ao esforço ou alterações em métodos de imagem obtidos ao esforço (e.g. CPM, ECO, ressonância

magnética). Exhaustivamente estudada durante as décadas de 1980 e 1990, entre outros por Richard Cannon III, foi, na última década, revisitada e pormenorizada por pesquisadores italianos (Lanza e Crea, 2010; Lanza *et al.*, 2017; Villano *et al.*, 2018), culminando na constituição do COVADIS - *Coronary Vasomotion Disorders International Study Group* -, com o intuito de uniformizar definição e classificação dessa entidade (Ong *et al.*, 2018).

Com base nesses novos conceitos, a *angina microvascular* (AMV), é definida como: 1 – Sintomas anginosos (angina ao esforço ou repouso; ou equivalente anginoso); 2 – coronárias sem obstruções significativas em coronariografia invasiva (redução do diâmetro <50% ou FFR>0,80); 3 – evidência objetiva de isquemia miocárdica (testes não invasivos de esforço com alterações miocárdicas isquêmicas ou alterações de ECG durante episódio de dor torácica); 4 – evidência de disfunção coronária microvascular (reserva de fluxo coronariano reduzida, espasmo microvascular, índice de resistência coronariana microvascular anormal ou fenômeno de *slow flow* coronariano). A presença dos quatro critérios estipula AMV definitiva. Se porventura, houver apenas o item 3 ou 4, AMV provável. Obriga-se a presença dos dois primeiros critérios, além da ausência de cardiomiopatias estabelecidas e doenças sistêmicas (e.g. miocardiopatia hipertrófica, doenças do colágeno), potenciais genitoras de disfunção microvascular, como originalmente proposto em classificação prévia de *angina microvascular primária* (AMP) (Camici e Crea, 2007).

Entre outras anormalidades, há estudos evidenciando redução da resposta vasodilatadora, por efeitos dependentes e independentes do endotélio, nos pacientes diagnosticados com essa síndrome, participando de sua base fisiopatológica, ainda em constante investigação.

Sobremaneira, diversos estudos evidenciam prognóstico mais reservado, embora sem lesões coronarianas obstrutivas à cinecoronariografia, em pacientes com AMV, fazendo-se necessário seguimento cardiológico desses pacientes e busca constante de alvos terapêuticos, na tentativa de alterar o curso natural dessa entidade (Ford *et al.*, 2017; Taqueti *et al.*, 2017).

Referindo-se ainda à classificação original de Camici e Crea de 2007, pode-se correlacionar a doença microvascular encontrada na CCDC com os conceitos revisados, esta pode ser englobada no grupo de doença isquêmica microvascular secundária a cardiomiopatias específicas, dadas as peculiaridades inerentes à DC descritas acima.

1.4.5. Evidência objetiva de distúrbios perfusionais miocárdicos em humanos com CCDC

Já na década de 1970 os trabalhos pioneiros de Kuschnir et al. (Kuschnir *et al.*, 1974a; b), em Córdoba, Argentina, usando técnicas nucleares primitivas (medida do fluxo miocárdico global com $^{86}\text{Rubídio}$ evidenciaram que pacientes com DC, em comparação a controles normais, e similarmente a coronariopatas crônicos, apresentavam redução da perfusão miocárdica, em repouso, e também durante estimulação por esforço físico. Diversos estudos empregando CPM, realizados independentemente por vários grupos de investigadores, evidenciaram a ocorrência de marcantes distúrbios perfusionais em corações de pacientes com DC (Castro *et al.*, 1988; Hagar e Rahimtoola, 1991; Marin-Neto *et al.*, 1992; Marin-Neto *et al.*, 1995). Como, nesses estudos, as artérias coronárias fossem angiograficamente normais, tais resultados corroboram a hipótese de alterações microvasculares na forma humana da DC, em consonância com os indícios obtidos a partir dos estudos experimentais em modelos animais da infecção pelo *T. cruzi* (Factor *et al.*, 1985; Morris *et al.*, 1990).

Um desses estudos, em nossos laboratórios, empregando $^{201}\text{Tálio}$ como radiotraçador, e cintilografia planar, em esforço e redistribuição, mostrou defeitos fixos, paradoxais e reversíveis em todos os 23 pacientes incluídos; enquanto os defeitos fixos (denotando provavelmente a presença de fibrose) eram principalmente vistos em áreas ventriculares exibindo acinesia ou discinesia, os defeitos reversíveis (indicando isquemia induzida pelo esforço físico) podiam ser detectados em 8 (35%) dos pacientes, usualmente em áreas ventriculares com mobilidade segmentar normal ou relativamente pouco prejudicada (Marin-Neto *et al.*, 1992).

Outra investigação, também realizada em nossos laboratórios, empregando $^{201}\text{Tálio}$, focalizou a correlação topográfica entre os defeitos perfusionais detectados com o método tomográfico *SPECT* e as anormalidades contráteis regionais do ventrículo esquerdo, em 37 pacientes com vários estágios da DC (Simões *et al.*, 2000). Corroborando os resultados do estudo anterior, em 78% dos pacientes foram detectadas anormalidades perfusionais que guardavam nítida relação topográfica com os locais acometidos por alterações de mobilidade (regiões apical e inferior-posterior do VE). Muito notavelmente, defeitos reversíveis, indicando isquemia miocárdica, foram visibilizados em segmentos ventriculares com mobilidade preservada, em 5 de

12 indivíduos com DC, mas sem quaisquer outras manifestações patológicas de cardiopatia (forma indeterminada). Portanto, pela primeira vez, os defeitos perfusionais compatíveis com isquemia miocárdica desencadeada por esforço físico eram detectados precocemente em indivíduos cronicamente infectados pelo *T. cruzi* (antes de manifestarem cardiopatia), sugerindo que tais distúrbios microvasculares precedam e possivelmente determinem o aparecimento, em fases posteriores, de alterações da contratilidade ventricular regional. Este conceito é particularmente reforçado pela constatação de que os defeitos reversíveis (isquêmicos) predominavam justamente em áreas miocárdicas onde depois se instalam comumente os aneurismas ventriculares.

De forma suplementar, deve-se considerar a frequente desnervação simpática verificada a partir de cintilografia miocárdica com ^{123}I odo-metaiodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG) em pacientes com CCDC, cuja associação topográfica com defeitos perfusionais foi demonstrada em pacientes com função ventricular pouco deteriorada (Simões *et al.*, 2000). Ainda nessa linha de investigação, utilizou-se método cintilográfico de perfusão miocárdica ao repouso com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ecnécio-metoxi-isobutilisonitrila ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI), em correlação com o método de detecção de desnervação miocárdica simpática ($^{99\text{m}}\text{I}$ -MIBG) em pacientes com CCDC e função ventricular sistólica global normal ou pouco reduzida (FEVE > 35%), comparando prospectivamente aqueles com ou sem taquicardia ventricular sustentada (TVS). Embora não houvesse diferença em relação à área de defeito perfusional de repouso, os pacientes com TVS apresentaram maiores áreas desnervadas, indigitando associação entre o surgimento de arritmias graves na CCDC e miocárdio viável e desnervado (Miranda *et al.*, 2011). Nossa equipe de pesquisa, em trabalho posterior, comparou parte desses pacientes com TVS, com outros dois grupos de pacientes com CCDC, um de controles e outro com TVNS, reforçando e estendendo os resultados previamente descritos: a extensão de defeito perfusional de repouso pela cintilografia se manteve equilibrada entre os grupos, mas naqueles com arritmia mais grave (TVS), houve maior área de miocárdio vivo e desnervado (Gadioli *et al.*, 2018). Aqui, sustenta-se a noção de que distúrbios inflamatórios e isquêmicos em miocárdio predominantemente viável estejam precedendo e pivotando o surgimento de arritmias graves, associadas à conseqüente desnervação simpática nesses locais.

O radiotraçador usado em alguns dos estudos acima – ^{201}Tl io – tem sua acumulação e retenção afetadas não somente pelo fluxo regional, mas também

dependentes do estado metabólico da célula miocárdica. Assim, permanecia a possibilidade de que os defeitos de captação detectados pudessem ser devidos a distúrbios no funcionamento metabólico celular, induzidos pelo infiltrado inflamatório, e não fossem causados por reais anormalidades do fluxo regional. Entretanto, essa hipótese pôde ser descartada quando se recorreu ao estudo, em nossos laboratórios, de 18 pacientes com dor precordial suficientemente importante para indicar-se a coronariografia; nesse estudo um traçador perfeito de fluxo – microesferas marcadas com ^{99m}Tc – foi injetado na cavidade ventricular esquerda dos 18 pacientes que não apresentavam obstruções coronárias (Marin-Neto *et al.*, 1995). Em 10 deles, defeitos perfusionais foram detectados, acometendo 49 de 126 segmentos do ventrículo esquerdo (39%). Em 19 desses segmentos (40%) com defeitos perfusionais em repouso, havia grave discinergia, provavelmente indicativa de fibrose regional extensa. Em contraste, os demais 60% dos segmentos ventriculares com defeitos reais de perfusão ocorriam em áreas de mobilidade normal ou minimamente reduzida. Isso novamente indigitava que as alterações perfusionais microvasculares deveriam anteceder a instalação das anormalidades contráteis, e poderiam estar implicadas causalmente em sua gênese.

A hipótese acima foi reforçada pela demonstração, em outro estudo de nossos laboratórios, de que os defeitos isquêmicos reversíveis se tornavam, em vários desses pacientes, evolutivamente irreversíveis, quando o estudo perfusional foi repetido após intervalo médio de 5,6 anos (Hiss *et al.*, 2009). Entre os 36 pacientes avaliados inicialmente, 20 (56%) apresentavam defeitos reversíveis envolvendo em média $10,2 \pm 9,7\%$ da área ventricular tomograficamente delineada pela cintilografia miocárdica de perfusão. Outro aspecto marcante foi que a instalação da irreversibilidade se correlacionou de forma nítida com a perda da função sistólica global ventricular observada em 36 dos pacientes com CCDC assim investigados evolutivamente.

1.4.6. Consequências fisiopatológicas e oportunidades terapêuticas

Com base nas evidências acima arroladas, pode-se identificar como consequência fisiopatológica potencial desses distúrbios microvasculares, indutores de isquemia miocárdica, a depressão da função ventricular contrátil. Torna-se então possível hipotetizar que morte celular e consequente fibrose reparadora resultem das

alterações isquêmicas. Neste contexto, é possível divisar que haja relevantes implicações de ordem terapêutica potencialmente capazes de atenuar, retardar ou mesmo deter a progressão da disfunção miocárdica ocasionada por distúrbios microcirculatórios isquêmicos.

Embora não tenham ainda sido realizados estudos de cunho essencialmente terapêutico para evitar isquemia miocárdica na CCDC em humanos, podem ser considerados como representando indícios alentadores, alguns resultados de pesquisas realizadas de forma indireta no contexto. Assim, a administração prolongada de dipiridamol (Kuschnir *et al.*, 1983) ou o uso agudo de dinitrato de isossorbida (Marin-Neto, J. A. *et al.*, 1988), associou-se a melhora nítida da função sistólica ventricular esquerda. Nesses estudos não se explorou, contudo, se a melhora da função ventricular estava associada a remissão de isquemia miocárdica.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Avaliar em pacientes com CCDC, precordialgia, e coronárias subepicárdicas angiograficamente normais, o efeito da combinação de um vasodilatador microvascular - verapamil - e um inibidor da ativação e agregação plaquetária - ácido acetilsalicílico - sobre os sintomas e sinais objetivos de isquemia miocárdica.

Hipóteses testadas neste estudo com o tratamento por 90 dias:

1 – Desfecho Primário: haverá redução de pelo menos 50% do déficit perfusional transitório induzido por estresse (*Summed Difference Score - SDS*), avaliado pela cintilografia de perfusão miocárdica;

2 – Desfecho Secundário: ocorrerá melhora da precordialgia e da qualidade de vida, como avaliada por meio de escores: Questionário de Angina de Seattle (QAS) e EQ-5D.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Casuística, critérios de inclusão e exclusão

Para este estudo prospectivamente elaborado, em período abrangendo desde janeiro de 2012 até dezembro de 2017, foram inicialmente selecionados 230 indivíduos de ambos os gêneros, com idade igual ou superior a 18 anos, que foram encaminhados para realização de cateterismo cardíaco e angiografia coronária "invasiva" nos Laboratórios de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, e que se encontravam clinicamente estáveis. Além dessas características iniciais gerais, o processo de seleção que resultou nessa amostra populacional de 230 indivíduos também fixava os critérios adicionais para inclusão: 1) indicação do exame por dor precordial anginosa; 2) coronárias angiograficamente normais, ou sem lesões obstrutivas significativas (nenhuma com redução do diâmetro luminal $> 30\%$, por análise qualitativa); 3) epidemiologia sugestiva da possibilidade diagnóstica de doença de Chagas; 4) alterações de mobilidade segmentar do ventrículo esquerdo compatíveis com o diagnóstico de cardiomiopatia crônica da doença de Chagas.

Esse subgrupo correspondeu a 2,2%, extraído de um conjunto total de 10.608 indivíduos estáveis clinicamente, cateterizados na Instituição durante aquele período, em regime ambulatorial, para finalidade diagnóstica, com cinecoronariografia.

Pelo fluxograma da Figura 7, verifica-se que 7 dos 230 indivíduos não confirmaram ter o sintoma anginoso durante a entrevista-índice de arrolamento na pesquisa, sendo excluídos. Perderam-se ainda, nessa fase inicial de recrutamento, 2 indivíduos que tiveram óbito e outros 9 que não foram encontrados para o processo subsequente de inclusão.

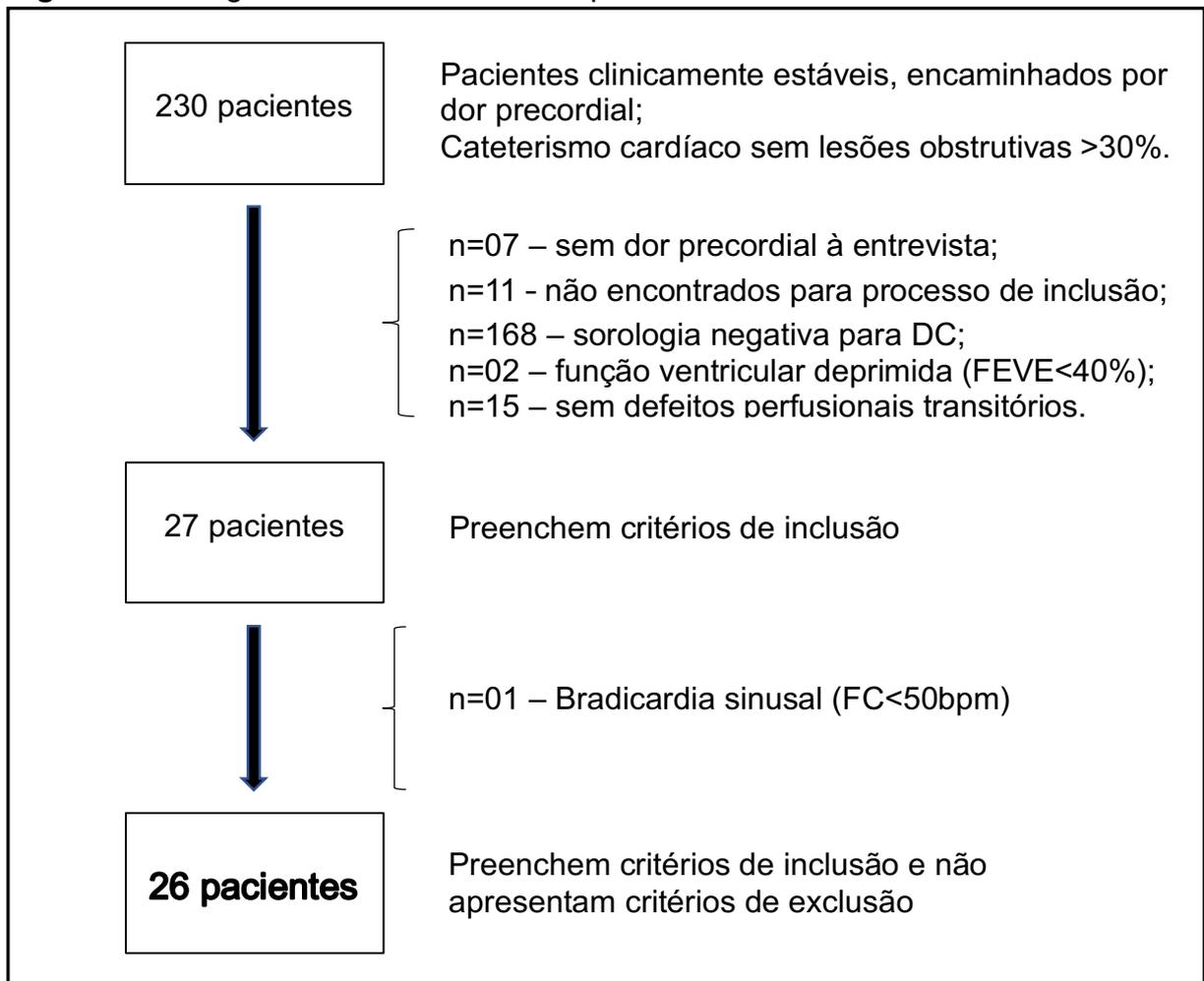
Para permanecerem no protocolo da pesquisa os indivíduos deveriam ter ainda: 5) o diagnóstico de cardiomiopatia crônica da doença de Chagas compatibilizado com a positividade de dois exames sorológicos distintos para doença de Chagas (reação de imunofluorescência indireta, quimioluminescência (ELISA) ou hemaglutinação); por não atenderem a este critério, o fluxograma mostra que 168 indivíduos foram excluídos da pesquisa. 6) Função ventricular esquerda sistólica global preservada ou

apenas discretamente comprometida (ou seja, sempre com FEVE > 40%); isso não ocorreu em 2 dos 44 indivíduos remanescentes, e foram também excluídos.

Atendidos esses critérios de inclusão e exclusão, foi apresentado a cada paciente o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme protocolo de pesquisa nº 8430/2011, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP/FMRP-USP e que foi assinado por todos os 42 indivíduos restantes.

Desses 42 indivíduos o protocolo requeria em aditamento: 7) a detecção por cintilografia de perfusão miocárdica de defeito perfusional transitório (escore de estresse - escore de repouso (SDS) > 1); o não atendimento deste critério foi responsável pelo alijamento de mais 15 indivíduos do protocolo de pesquisa.

Figura 7. Fluxograma de arrolamento de pacientes.



DC- doença de Chagas; FEVE- Fração de ejeção de ventrículo esquerdo; FC- frequência cardíaca.

Após esta seleção inicial, os pacientes deviam ainda, para serem arrolados no estudo, não apresentar quaisquer dos critérios de exclusão: A) hipertensão arterial

sistêmica (HAS) estágio 3, não controlada, (PAS \geq 180 mmHg ou PAD \geq 110 mmHg) (Malachias *et al.*, 2016); B) frequência cardíaca (FC) $<$ 50 bpm em repouso; C) PAS $<$ 90 mmHg. Esse critério B foi a causa de exclusão, entre os 27 indivíduos, de mais 1 deles, restando 26 para o prosseguimento da fase terapêutica da pesquisa.

Os 26 pacientes foram então avaliados com: ECG de 12 derivações, *Holter* de 24h, radiografia de tórax, ECO transtorácico, exames laboratoriais de função hepática (bilirrubinas, tempo de protrombina, albumina) e renal (creatinina e ureia), lipidograma, glicemia de jejum para detecção de comorbidades e verificação de inexistência de eventuais critérios de exclusão adicionais: D) bloqueio atrioventricular de 2° ou 3° grau; E) pausas sinusais; F) fibrilação ou flutter atrial com pré-excitação ventricular; G) alteração de função hepática (albumina sérica menor que 3 g/dL ou bilirrubinas totais maior que 1 mg/dL ou tempo de protrombina maior que 25% do controle); H) alteração de função renal (creatinina $>$ 1,4). Não houve exclusão de pacientes por quaisquer desses critérios.

As tabelas 1 e 2 configuram respectivamente os critérios de inclusão e de exclusão aplicados ao protocolo desta investigação.

Tabela 1. Critérios de inclusão

- 1 – Indicação de cineangiocoronariografia por dor precordial anginosa;
 - 2 – Coronárias angiograficamente normais, ou sem lesões obstrutivas significativas (nenhuma com $>$ 30% de redução do diâmetro luminal, por análise qualitativa);
 - 3 – Epidemiologia sugestiva da possibilidade diagnóstica de doença de Chagas;
 - 4 – Alterações de mobilidade segmentar do ventrículo esquerdo compatíveis com o diagnóstico de cardiomiopatia crônica da doença de Chagas*;
 - 5 – Dois exames sorológicos distintos positivos para doença de Chagas (reação de imunofluorescência indireta, quimioluminescência (ELISA) ou hemaglutinação);
 - 6 – Função ventricular esquerda sistólica global preservada ou apenas discretamente comprometida (ou seja, sempre com FEVE \geq 40%)*;
 - 7 – Cintilografia de perfusão miocárdica evidenciando defeito perfusional transitório (escore de estresse - escore de repouso (SDS) $>$ 1).
-

*Avaliações baseadas em cineventriculografia.

FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; SDS: *Summed Difference Score*.

Tabela 2. Critérios de exclusão

- A) Hipertensão arterial sistêmica estágio 3 não controlada (PAS \geq 180mmHg ou PAD \geq 110mmHg);
 - B) Frequência cardíaca $<$ 50 bpm em repouso, durante consulta e ECG-12;
 - C) PAS $<$ 90mmHg durante consultas médicas;
 - D) BAV de 2° ou 3° grau*;
 - E) Pausas sinusais*;
 - F) Fibrilação ou flutter atrial com pré-excitação ventricular*;
 - G) Disfunção hepática (albumina sérica $<$ 3 g/dL ou bilirrubinas totais $>$ 1 mg/dL ou tempo de protrombina $>$ 25% do controle);
 - H) Disfunção renal (creatinina $>$ 1,4).
-

* Alterações verificadas com ECG-12 e/ou *Holter*-24h.

PAS/D: pressão arterial sistólica/diastólica; ECG-12: eletrocardiograma convencional de 12 derivações; BAV: bloqueio atrioventricular.

3.2. Aspectos éticos

A pesquisa foi conduzida segundo as normas de Boas Práticas Clínicas e de acordo com a declaração de Helsinki (1964).

O estudo obteve aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade e Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (processo HCRP número 8430/2011 – ANEXO A). O estudo foi cadastrado no Sistema Nacional de Ética em Pesquisa (SISNEP), sob a identificação número 181.0.000.004-11 (ANEXO B).

Foi apresentado a cada paciente um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A coleta dos dados foi realizada após anuência do paciente e assinatura em documento apropriado (ANEXO C).

3.3. Eletrocardiograma de repouso de 12 derivações

Os registros eletrocardiográficos de repouso foram obtidos obedecendo à rotina do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Foi utilizado eletrocardiógrafo de 12 derivações (*Dixtal Biomédica Ind. e Com. LTDA*) com aquisição de imagem de forma eletrônica, com velocidade de 25mm/s e voltagem padronizada de 1 mV (10mm). Foram registradas sempre as 12 derivações habituais (DI, DII, DIII, AVR, AVL, AVF,

V1, V2, V3, V4, V5, V6) e em cada derivação havia pelo menos 3 complexos QRS consecutivos, sem artefatos e com linha de base horizontal. Esses exames foram analisados por observador experiente (M.L.R.C.P.).

Realizou-se em todos os casos análise do ritmo cardíaco, intervalo PR, duração e morfologia do QRS, repolarização ventricular, presença de sobrecargas de câmaras, e zonas elétricas inativas.

3.4. Monitorização eletrocardiográfica de 24h (Holter de 24h)

Os pacientes foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica de 24 horas utilizando-se registro de três derivações simultâneas. Este registro foi analisado por observador experiente (A.O.P.) de maneira semiautomática, utilizando-se os sistemas de análises comercialmente disponíveis (*Cardios – Software Cardiosmart Professional CS540 versão 5.0 e DMS Brasil - CardioScan Holter Analysis Software versão 12.0*).

Foram avaliados: ritmo cardíaco, FC média, presença e contagem de número de batimentos ventriculares prematuros (BVP) nas 24 horas. Considerou-se a presença de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) pela detecção de três ou mais batimentos de origem ventricular com frequência cardíaca instantânea superior a 100 bpm com duração menor que 30 segundos. Foram contabilizados o número de episódios de TVNS e o número máximo de batimentos em cada um desses episódios de TVNS.

3.5. Radiografia de tórax

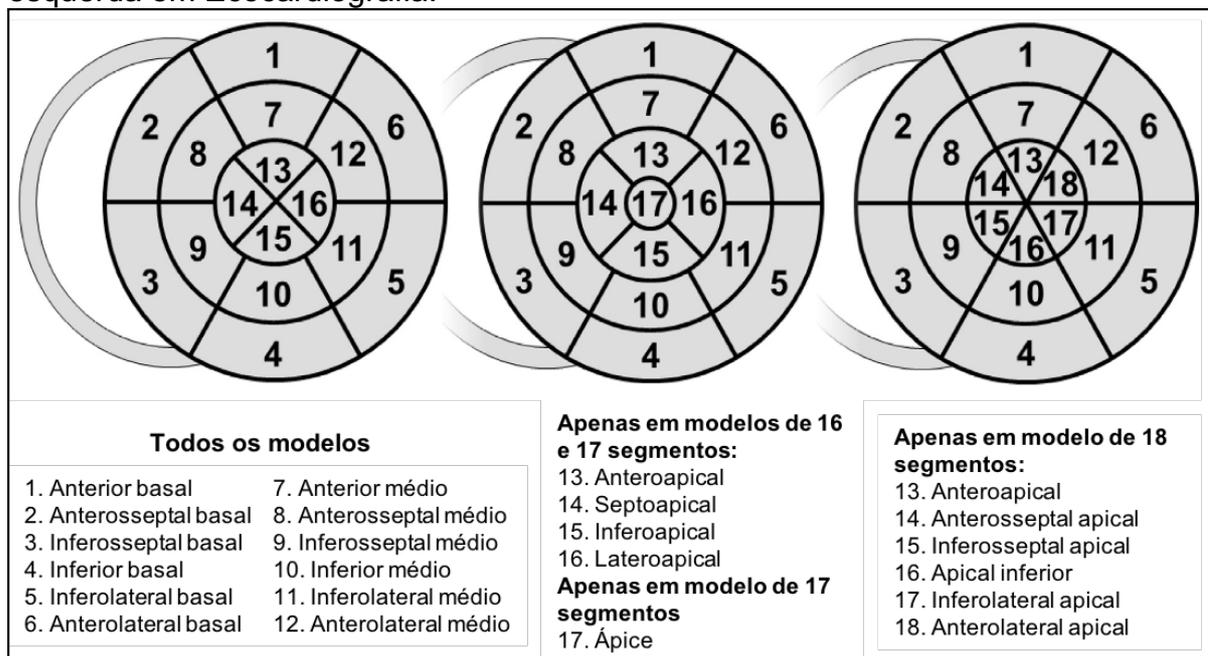
Foram realizadas radiografias (RX) de tórax em projeções posteroanterior e perfil, no setor de radiologia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP e enviados em formato digital para o prontuário eletrônico dos pacientes. Além de excluir outras doenças concomitantes, o RX de tórax foi utilizado para se avaliar o índice cardiotorácico (ICT). Definido como a relação entre o diâmetro transversal do coração (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) e o diâmetro transversal do tórax ao nível da cúpula diafragmática direita, medidos na projeção posteroanterior. Considerou-se aumentada a relação $ICT > 0,5$.

3.6. Ecocardiograma transtorácico

Todos os exames ecocardiográficos foram adquiridos no Laboratório de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP e revisados por um único examinador, habilitado e experiente (A.C.L.B.F.). Os exames foram adquiridos em dois sistemas de ultrassom comercialmente disponíveis: *HD11XE* (*Philips Medical Systems, Holanda*) e *Vivid E9* (*GE Healthcare, EUA*), equipados com transdutores setoriais com frequências de 2 a 4 MHz e de 1,5 a 4,6 MHz respectivamente. As imagens geradas pelo *HD11XE* foram analisadas utilizando-se o programa instalado no próprio equipamento após a aquisição das mesmas, enquanto os exames realizados no *Vivid E9* foram analisados em estação de trabalho utilizando-se o programa *EchoPAC* (*GE Healthcare*).

Foram realizadas mensurações de átrio esquerdo e ventrículo esquerdo para se obter o volume desta câmara e a fração de ejeção (FEVE) pelo método de Simpson modificado; essas mensurações incluíram, com consideração de limites de normalidade estabelecidos na literatura, o diâmetro diastólico final (DDFVE - VN \leq 58mm em homens e \leq 52mm em mulheres); espessura parietal da parede posterior (PPVE - valor de normalidade VN \leq 10mm em homens e \leq 9mm em mulheres). Calculou-se ainda o índice de massa ventricular esquerda indexado (VN \leq 115 g/m² em homens e \leq 95 g/m² em mulheres) (Lang *et al.*, 2015). Verificou-se também a presença de disfunção diastólica do VE de acordo com as diretrizes internacionais mais recentes (Sherif *et al.*, 2016). Finalmente, analisou-se semiquantitativamente a mobilidade dos 17 segmentos convencionais (Figura 8). Foi calculado o escore indexado de mobilidade segmentar (WMSI), que pontua de 1 a 4 cada segmento (1= normal ou hiper cinético, 2= hipocinesia, 3= acinesia e 4= discinesia) e calculada a média aritmética para o conjunto dos 17 segmentos ao final. Assim, WMSI= 1 identifica mobilidade normal e quanto maior seu valor, pior a mobilidade segmentar do coração como um todo, visto pelo prisma da análise ventricular esquerda. A função ventricular direita (FEVD) foi realizada através de análise subjetiva e, nos casos em que houve dúvida, efetuou-se análise objetiva com mensuração da excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE).

Figura 8. Diagrama esquemático de diferentes modelos de segmentação ventricular esquerda em Ecocardiografia.

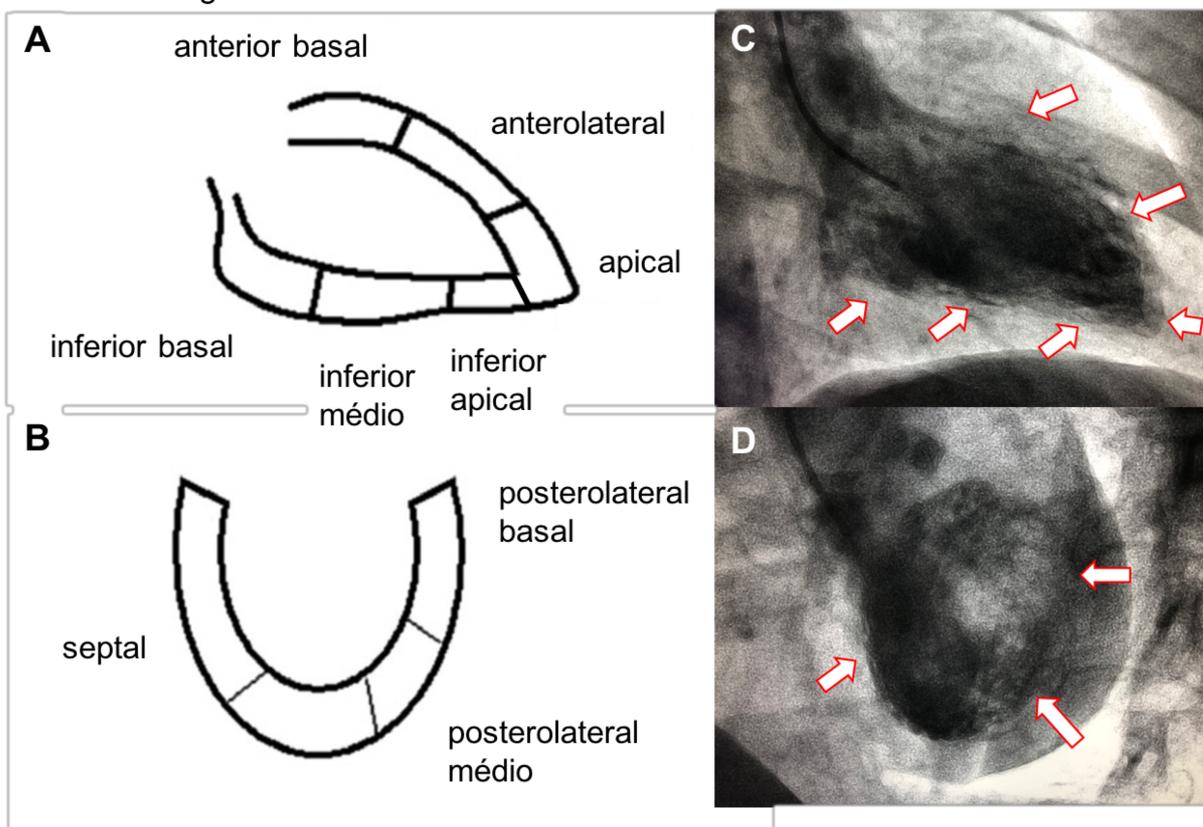


À esquerda: modelo de 16 segmentos; ao centro: modelo de 17 segmentos e; à direita: modelo de 18 segmentos. Em todos os diagramas, os aros mais externos correspondem aos segmentos basais; o aro médio, aos segmentos ao nível dos músculos papilares e; o aro interno, aos segmentos mais distais. A inserção anterior da parede do ventrículo direito no ventrículo esquerdo define a divisória entre os segmentos anterior e anterosseptal. A partir desse ponto, o miocárdio é dividido em 6 partes iguais de 60°. O miocárdio apical, nos modelos de 16 e 17 segmentos, são divididos, no entanto, em 4 segmentos iguais de 90°. No modelo de 17 segmentos, um segmento é adicionado exatamente no centro do diagrama. Adaptado de Voigt et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015.

3.7. Cinecoronariografia e cineventriculografia de contraste radiológico

Todos os exames de cateterismo cardíaco foram realizados no Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, de maneira eletiva, por operadores habilitados e experientes (J.A.M.N., J.L.H., M.O.L.F., G.L.F., I.M.L., L.G.R.M., D.C.L., G.C.N., R.B.P., A.V.B.). Realizados em equipamentos *FD10 (Philips Medical Systems, Holland)* e gravados por *software* dedicado. Em todos os casos o procedimento diagnóstico essencial deste estudo foi executado com anestesia local e, em sua maioria, por via arterial radial direita, após heparinização sistêmica (50 U/Kg de peso corporal). Coronariografias direita e esquerda foram obtidas em diversas projeções radiológicas. Ventriculografia esquerda foi obtida em projeções oblíquas direita e esquerda, para avaliação de FE e análise da mobilidade segmentar (segmentos anterobasal, anterolateral, apical, inferiores basal, médio e apical, septal e posterolaterais basal e médio), conforme ilustrado na Figura 9. Manometrias em aorta e ventrículo esquerdo complementaram o estudo hemodinâmico e angiocardiográfico.

Figura 9. Diagrama esquemático de segmentação ventricular esquerda em cineventriculografia.



Esquema de segmentação ventricular esquerda em diferentes projeções: A – corte longitudinal, obtido em projeção oblíqua anterior direita; B – corte transversal, obtido em projeção oblíqua anterior esquerda. Ilustrações comparativas de cineventriculografias em C- projeção oblíqua anterior direita e; D – projeção oblíqua anterior esquerda; flechas sinalizando nas fotos C e D, os segmentos descritos em A e B, respectivamente.

3.8. Protocolo operacional da fase de avaliação terapêutica

Como parte essencial do protocolo de pesquisa, todos os 26 pacientes selecionados foram avaliados inicialmente por exame cintilográfico durante estresse e repouso, para detecção de defeitos perfusionais reversíveis, e também se submeterem a avaliação de dor precordial e qualidade de vida através do Questionário de Angina de Seattle e EQ-5D. Caso houvesse exames de CPM realizada em nosso serviço de Medicina Nuclear, nos 6 meses que precederam a inserção ao protocolo, esses exames foram aceitos como avaliação cintilográfica de perfusão inicial.

Após a inclusão os pacientes foram tratados com verapamil 80mg 2 vezes ao dia + ácido acetilsalicílico (AAS) tamponado 100mg 1 vez ao dia durante 90 dias.

Ao final desse período, foi repetida a CPM e nova avaliação clínica com aplicação dos questionários, conforme fluxograma da Figura 10. Em caso de

impossibilidade dessa reavaliação ao nonagésimo dia de tratamento, o tratamento era mantido e a avaliação agendada o mais breve possível.

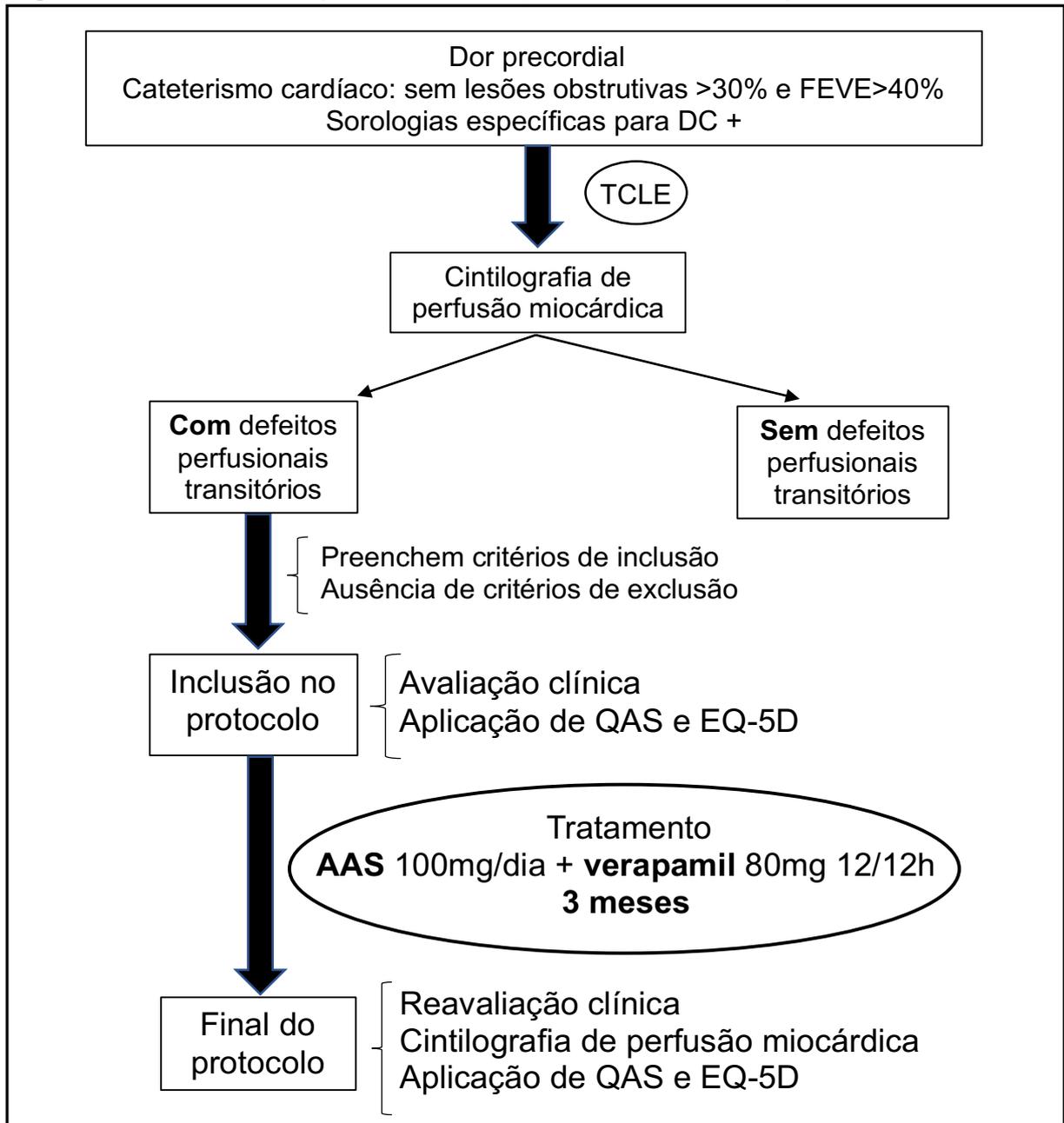
Os desfechos do estudo verificados após 90 dias do início do tratamento consistiram de: 1) Desfecho primário - redução $\geq 50\%$ nas alterações perfusionais miocárdicas regionais. 2) Desfechos secundários - redução do grau da dor precordial; melhora na avaliação da qualidade de vida.

Caso o paciente estivesse em uso de medicamento cronotrópico negativo (digitálico, betabloqueador adrenérgico ou amiodarona), além do retorno protocolar de 3 meses, reavaliações mais precoces (15 e 30 dias) foram realizadas para detecção de sinais ou sintomas decorrentes de bradicardia ou de hipotensão arterial e eventual ajuste da dose de verapamil.

Uma segunda fase deste projeto consistiria na inclusão de pacientes tratados inicialmente com placebo, o que, devido à dificuldade de arrolamento de pacientes e ao tempo hábil para elaboração desta tese, tornou-se inexecutável na sua plenitude. Para isso, os últimos 4 indivíduos arrolados consecutivamente nesta série, foram avaliados em três períodos (basal, após a fase com placebo, e após a fase com tratamento ativo). As avaliações foram similares às aquelas descritas acima, com consulta clínica e aplicação de questionários de avaliação de dor e qualidade de vida (QAS e EQ-5D) e, realização de CPM, com intervalos de 3 meses entre as mesmas. Assim, para esses 4 pacientes, após a primeira avaliação, basal, foram prescritos e fornecidos, de maneira mascarada para os pacientes, "medicação 1" e "medicação 2", para serem tomadas: 1 comprimido 1 vez ao dia e 1 comprimido de 12/12h, respectivamente. Nessa primeira fase, para os primeiros 3 meses de tratamento, os frascos de medicamentos foram abastecidos com placebos, isto é, comprimidos de mesma forma, coloração e inodoros, como os comprimidos originais de AAS (medicação 1) e verapamil (medicação 2). Após a segunda avaliação ao final dessa fase de tratamento com os placebos, entre 3 e 6 meses, foram fornecidos aos pacientes frascos idênticos de medicamentos, mas agora utilizadas as medicações ativas originais para abastecer os frascos de medicação 1 e 2.

Esses pacientes tiveram seus resultados computados apenas em suas segundas fases de tratamento, juntamente com os outros 22 indivíduos previamente arrolados, totalizando-se os 26 finais descritos na casuística.

Figura 10. Protocolo terapêutico de doença microvascular em pacientes com CCDC.



FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; DC: doença de Chagas; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; QAS: Questionário de Angina de Seattle; AAS: ácido acetilsalicílico.

3.9. Cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) por tomografia computadorizada de emissão de fótons singulares (SPECT).

Os exames de CPM foram realizados no Laboratório de Medicina Nuclear do HCFMRP-USP.

As imagens foram adquiridas em gama câmara (*Philips BrightView XCT – Cleveland, OH*) de duplo detector com o paciente em posição supina em fases e

estresse e repouso. A aquisição ocorreu em órbita semicircular (180 graus, da projeção oblíqua anterior direita até a oblíqua posterior esquerda), em 32 projeções sincronizadas com o eletrocardiograma, 8 quadros por ciclo cardíaco em 60 segundos por projeção (batimentos cardíacos “aceitos”). Janela de aceitação de 50% em torno de R-R médio. Os detectores foram equipados com colimadores de furos paralelos de baixa energia e alta resolução, com utilização de matriz de aquisição de 64 x 64 pixels.

O teste ergométrico foi utilizado como teste de estresse preferencial, seguido por estímulo vasodilatador com dipiridamol nos casos de impossibilidade física do paciente em realizar o teste ergométrico ou presença de bloqueio de ramo esquerdo completo. Betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e outros anti-ischêmicos foram suspensos 48 horas antes do exame. Sestamibi-Tc99m foi quase sempre utilizado como radiotraçador para avaliação de fluxo sanguíneo regional miocárdico, na dose de 12 a 15 mCi em repouso e 25 a 30 mCi no auge do estresse. As imagens de captações com este fármaco foram adquiridas após 1 hora decorrida de cada injeção endovenosa. Em dois pacientes, por questões logísticas de correção de artefatos (superposição à área cardíaca de alças intestinais hipercaptantes), em vez do fármaco marcado com Tc-99m, utilizou-se ²⁰¹Tálio em ambas as fases (estresse e redistribuição após 4 horas) cintilográficas de imageamento. Após aquisição, as imagens passaram por análise de qualidade para verificar possíveis artefatos, como a captação de radiofármaco por estruturas adjacentes (e.g. alças intestinais) ou movimentação inadequada do paciente durante a aquisição ou atenuação da emissão por partes moles (e.g. tecido mamário) que pudessem interferir nas análises quantitativas e qualitativas da perfusão miocárdica.

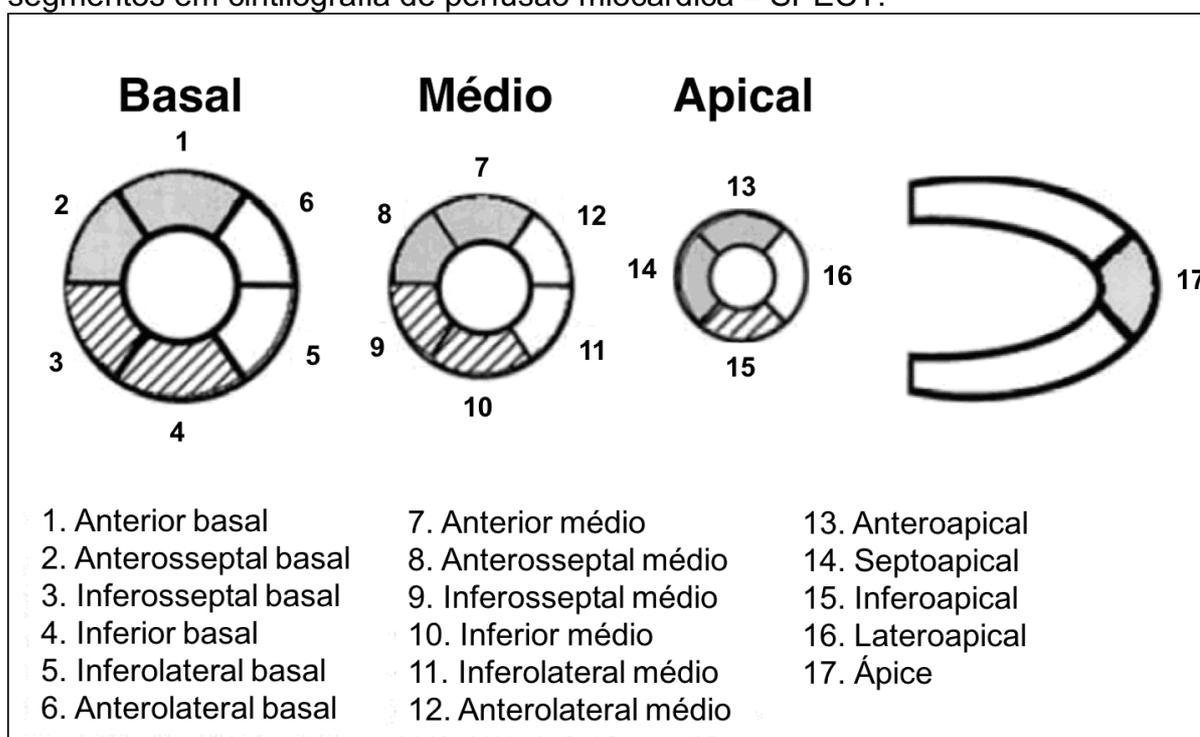
A reconstrução tridimensional do VE em projeções ortogonais clássicas (eixo curto, eixo longo horizontal e eixo longo vertical) foi realizada por *software* de processamento *SPECT-reconstruction* (Philips Medical Systems Inc.).

Foi utilizado o modelo de divisão em 17 segmentos (Figura 11), para cada segmento foram quantificadas a presença ou ausência de defeitos na perfusão no estresse (*SSS – Summed Stress Score*) e repouso (*SRS – Summed Rest Score*). O escore de intensidade da redução de captação (0= normal, 1= discreta hipocaptação, 2= moderada hipocaptação, 3= acentuada hipocaptação, 4= ausência de captação) foi utilizado para quantificar e diferenciar os defeitos da perfusão fixos daqueles reversíveis. Foram considerados fixos quando os escores no estresse e repouso eram

iguais e maiores que 1; e reversíveis quando a diferença entre os escores no estresse e no repouso (*SDS – Summed Difference Score*) era ≥ 1 .

Os defeitos de perfusão fixos e reversíveis foram quantificados e comparados entre os exames pré e pós-intervenção medicamentosa, considerando o valor total (*SDS*) e segmentar. A avaliação da cintilografia foi realizada sempre de maneira cega em relação à fase do projeto (antes ou após uso das medicações), por dois investigadores experientes (A.O.P e A.B.F.), que deveriam ter laudos concordantes, o que ocorreu em $> 90\%$ dos contextos, sendo as divergências eventuais resolvidas por um terceiro investigador.

Figura 11. Ilustração esquemática da divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos em cintilografia de perfusão miocárdica – SPECT.



Adaptado de Miziara *et al.*, *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva* 2009.

3.10. Questionário de Angina de Seattle

O Questionário de Angina de Seattle (QAS) é ferramenta autoaplicável para avaliação do estado de saúde de pacientes com angina estável. Dividido em 19 itens que, quando pontuados, caracterizam 5 áreas: limitação física, estabilidade da angina, frequência da angina, satisfação ao tratamento e percepção da doença (Tabela 3) (Spertus *et al.*, 1995).

Calcula-se o QAS numerando cada item com um valor ordinal, começando com número 01 para a resposta que implica o menor nível funcional e 02, 03... e assim consecutivamente para as respostas mais positivas, e somamos os valores dos itens de cada área. Para transformar o valor em uma escala de 0 a 100, subtraímos o valor mais baixo a ser pontuado em cada área, dividimos pelo valor máximo possível de ser alcançado em cada área e multiplicamos por 100. Os valores mais altos correspondem a melhor qualidade de vida.

A variação de 10 (dez) pontos em qualquer uma das áreas é considerada clinicamente significativa (Kimble *et al.*, 2002). Caso fosse assinalado “meu médico não prescreveu essas medicações” ou “não realizo essa atividade por outra razão”, o item era considerado não aplicável e excluído da contagem total.

O questionário foi aplicado ao paciente no início do estudo (antes do tratamento com AAS e verapamil) e após os 90 dias de tratamento. Aos pacientes que não conseguiram preencher de maneira autônoma (indivíduo iletrado ou com dificuldade de compreensão do material), os questionários foram-lhes aplicados na forma de entrevista, o que ocorreu em 24 dos 26 indivíduos (92,3%).

Tabela 3. Descrição das 5 dimensões do Questionário de Angina de Seattle.

Áreas	Itens
Limitação Física Avalia como pequenos, médios e grandes esforços do dia-a-dia são limitados por dor torácica	Correspondem a limitação a atividades diárias imposta por dor torácica nas últimas 4 semanas. 1A – Vestir-se 1B – Caminhar dentro de casa no plano 1C – Tomar banho 1D – Subir uma ladeira ou um lance de escadas 1E – Varrer um cômodo ou carregar compras 1F – Andar mais de uma quadra em passo rápido 1G – Correr ou trotar 1H – Levantar ou carregar objetos pesados 1I – Praticar esportes extenuantes
Estabilidade da angina Avalia se há mudança na frequência da angina quando realiza seu máximo esforço	2 - Comparado a 4 semanas atrás, com que frequência sente dor no peito, desconforto no peito ou angina realizando seu esforço máximo?
Frequência da angina Avalia a frequência da angina nas últimas 4 semanas	3 - Durante as últimas 4 semanas, em média, quantas vezes sentiu dor no peito, desconforto no peito ou angina? 4 - Durante as últimas 4 semanas, em média, quantas vezes precisou tomar Isordil ou Sustrate (comprimidos de nitrato) para dor no peito, desconforto no peito ou angina?

Satisfação ao tratamento Avalia satisfação ao tratamento atual da angina	5 - Quanto o(a) senhor(a) fica incomodado com o fato de ter que tomar remédios prescritos por dor no peito, desconforto no peito ou angina? 6 – Qual a satisfação do(a) senhor(a) em relação a que todo o possível está sendo feito para tratar seus sintomas de dor no peito, desconforto no peito ou angina? 7 – Qual a satisfação do(a) senhor(a) em relação às orientações dadas pelo medico(a) sobre seus sintomas de dor no peito, desconforto no peito ou angina? 8 – No geral, qual a satisfação do(a) senhor(a) em relação ao tratamento para seus sintomas de dor no peito, desconforto no peito ou angina?
Percepção da doença Avalia quanto a preocupação em relação à angina afeta a qualidade de vida	9 – Durante as últimas 4 semanas, quanto seus sintomas de dor no peito, desconforto no peito ou angina interferiram no seu dia-a-dia? 10 – Se o(a) senhor(a) tivesse que passar o resto da sua vida com seus sintomas de dor no peito, desconforto no peito ou angina do jeito que estão agora, como se sentiria? 11 – Com que frequência o(a) senhor(a) se preocupa sobre a possibilidade de sofrer um infarto ou morrer de repente?

Adaptado de Spertus et al. *Journal of American College of Cardiology*, 1995.

3.11. EQ-5D

O EQ-5D-3L (*EuroQol - 5 Dimension - 3 Level*) é ferramenta padronizada para avaliar qualidade de vida. Foi desenvolvida pelo grupo europeu EUROQOL (www.euroqol.org) e publicado em 1990, com intuito de obter avaliação simples e genérica do estado de saúde (Euroqol, 1990). Capaz de abranger diversas patologias e tratamentos, trata-se de questionário descritivo simples, com um único valor indexado final que se mostrou útil para descrever o estado de saúde em estudos clínicos e econômicos que envolvem assistência médica e grandes estudos populacionais em saúde.

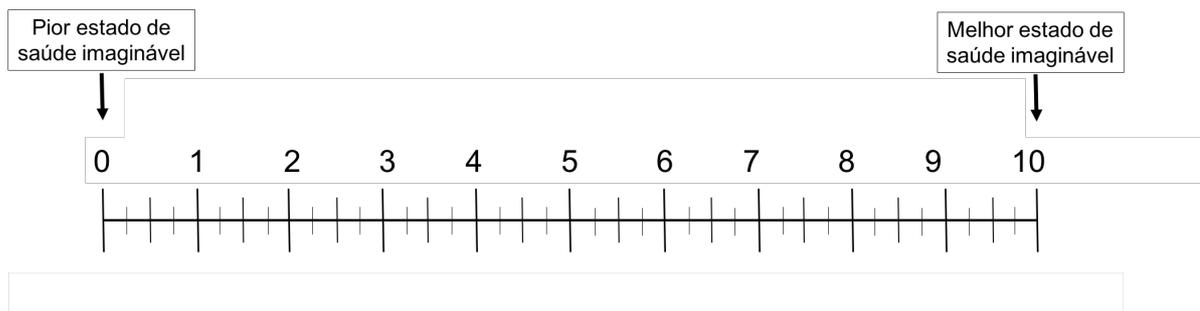
O EQ-5D é questionário autoaplicável ou utilizado em entrevista clínica, consistindo apenas de duas páginas: a primeira possui o sistema descritivo do EQ-5D (Tabela 4); e a segunda, a escala analógica visual (EQ-VAS), ilustrada na Figura 12. O sistema descritivo abrange 5 dimensões em saúde: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Cada dimensão é avaliada por uma pergunta e respondida em 3 níveis de gravidade: sem problemas, problemas leves/moderados e, problemas graves. O indivíduo apenas assinala com (X) a resposta correspondente a cada uma das 5 questões.

Como se trata de questionário criado e validado em população europeia, com questões de pesos variáveis a depender da condição socioeconômica e cultural, o valor de EQ-5D final indexado deste trabalho foi calculado através da fórmula gerada em publicação nacional, aplicada em diversos estados do Brasil. A pesquisadora Marisa Santos se baseou na ideia original da publicação *Measurement and Valuation Study, Kind et al 1998*, em que 243 estados de saúde eram possíveis (243 combinações das 5 dimensões e suas respectivas avaliações de gravidade) (Kind et al., 1998; Santos et al., 2016).

Tabela 4. Descrição do questionário EQ-5D-3L.

Áreas/ questões	Respostas possíveis
<p>Mobilidade</p> <p>- Qual estado descreve melhor seu estado de saúde hoje?</p>	<p>1. Não tenho problemas em andar</p> <p>2. Tenho alguns problemas em andar</p> <p>3. Estou limitado a ficar na cama</p>
<p>Autocuidado</p> <p>- Qual estado descreve melhor seu estado de saúde hoje?</p>	<p>1. Não tenho problemas com meus cuidados pessoais</p> <p>2. Tenho alguns problemas para me lavar vestir</p> <p>3. Sou incapaz de me lavar ou me vestir sozinho(a)</p>
<p>Atividades usuais (trabalho, trabalhos domiciliares, estudo, atividades de lazer)</p> <p>- Qual estado descreve melhor seu estado de saúde hoje?</p>	<p>1. Não tenho problemas em desempenhar minhas atividades habituais</p> <p>2. Tenho alguns problemas em desempenhar minhas atividades habituais</p> <p>3. Sou incapaz de desempenhar minhas atividades habituais</p>
<p>Dor/desconforto</p> <p>- Qual estado descreve melhor seu estado de saúde hoje?</p>	<p>1. Não tenho dores ou mal-estar</p> <p>2. Tenho dores ou mal-estar moderados</p> <p>3. Tenho dores ou mal-estar extremos</p>
<p>Ansiedade/depressão</p> <p>- Qual estado descreve melhor seu estado de saúde hoje?</p>	<p>1. Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p>2. Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p> <p>3. Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)</p>

Adaptado de *EuroQol, Health Policy, 1990.*

Figura 12. Escala Visual Analógica – EQ5-VAS.

Adaptado de *EuroQol, Health Policy, 1990*.

Valor EQ-5D-3L indexado: $0,851 + (-0,120 * M2) + (-0,363 * M3) + (-0,112 * SC2) + (-0,218 * SC3) + (-0,097 * UA2) + (-0,184 * UA3) + (-0,064 * PD2) + (-0,168 * PD3) + (-0,050 * AD2) + (-0,095 * AD3)$. Esta fórmula considera cada dimensão (M= mobilidade; SC= cuidados pessoais; UA= atividades habituais; PD= dor/mal-estar e; AD= ansiedade/depressão) e sua respectiva gravidade (1= "sem problemas"; 2= "problemas leves/moderados" e; 3= "problemas graves"). Assim, se o paciente responde "sem problemas" a todos os itens: M1 (mobilidade) + SC1 (cuidados pessoais) + UA1 (atividades habituais) + PD1 (dor/mal-estar) + AD1 (ansiedade/depressão), gera o valor correspondente à melhor qualidade de vida alcançada, com valor de EQ-5D= 1. Caso a resposta seja "problemas leves/moderados" ou "problemas graves" para alguma subárea, é necessária sua inserção na fórmula para alcançar o valor indexado.

EQ-VAS analisa a autoavaliação do paciente através de uma escala analógica visual, numa escala de 0 a 10, onde os extremos da mesma remetem ao "pior estado de saúde imaginável" e ao "melhor estado de saúde imaginável", respectivamente (Figura 12).

O questionário foi aplicado antes e após a intervenção medicamentosa realizada neste trabalho a todos os pacientes, sendo em forma de entrevista para 24 casos, pelos motivos acima referidos.

3.12. Cálculo Amostral e análise estatística

Durante a fase de planejamento do estudo, o cálculo amostral baseou-se na avaliação de área total de defeito perfusional quantificada em mapa polar pelo *software* específico de equipamento anteriormente disponível na Instituição (*Sopha*

Medical Vision - General Electric), conforme detalhado em publicação prévia sobre o desenho deste estudo (Macedo *et al.*, 2012). Esta metodologia de avaliação cintilográfica fora utilizada em estudos anteriores conduzidos por nosso grupo (Hiss *et al.*, 2009), em pacientes com CCDC. Contudo, diante da indisponibilidade desse *software* tanto em nossa Instituição quanto no mercado no momento concreto da execução desta investigação, houve a necessidade de recorrer-se a outro método de análise cintilográfica. Com esse método, atualmente o mais utilizado na prática clínica e em investigações científicas para quantificação de defeitos perfusionais, obtém-se um escore que considera tanto a área como a magnitude do déficit perfusional. Conforme descrito acima, os mapas polares foram compostos utilizando o modelo de divisão em 17 segmentos e para cada segmento foram quantificadas em ausência (0) ou intensidade (graus 1, 2, 3 e 4) da magnitude dos defeitos de captação do radiotraçador no estresse (*SSS – Summed Stress Score*) e repouso (*SRS – Summed Rest Score*). O escore de intensidade da redução de captação (0= normal, 1= discreta hipocaptação, 2= moderada hipocaptação, 3= acentuada hipocaptação, 4= ausência de captação) foi utilizado para quantificar e diferenciar os defeitos da perfusão fixos daqueles reversíveis. A variável resultante para defeitos presentes durante o estresse e que se reduzem com o repouso, (defeitos isquêmicos, ou reversíveis) é o *SDS*, diretamente derivado de simples subtração entre o *SSS* e o *SRS*. Esse método já tem sido utilizado por nosso grupo em duas outras recentes investigações (Miranda *et al.*, 2011; Gadioli *et al.*, 2018). Dessa forma, o cálculo amostral foi reavaliado para se ajustar à utilização do *SDS* como ferramenta de análise dos cintilogramas de perfusão.

Para o cálculo amostral definitivo, considerou-se a hipótese de redução de 50% do *SDS* após intervenção em comparação com *SDS* basal, com alfa bicaudal igual a $\alpha=0,05$, $1-\beta= 0,8$ e correlação entre *SDS* antes e após intervenção medicamentosa igual a 50%, de forma a permitir aplicação de teste de comparação entre dois grupos de amostras pareadas. Média e desvio padrão do *SDS* ($8,10 \pm 4,98$) esperados para a avaliação basal foram extraídos de amostra de 10 pacientes com defeitos perfusionais reversíveis, avaliados por CPM, que foram incluídos em outros projetos de pesquisa realizados em nossa Instituição (Miranda *et al.*, 2011; Gadioli *et al.*, 2018). Assim, o tamanho amostral estimado para este estudo foi de 14 pacientes. Estimando-se perda de seguimento de 20%, objetivou-se a inclusão mínima de 18 pacientes) (Chow *et al.*, 2018).

Variáveis contínuas são descritas como média e desvio-padrão se distribuídas como uma normal, ou como mediana e intervalo interquartil caso não sejam normalmente distribuídas. Histogramas e testes de *Shapiro-Wilk* foram utilizados para verificar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal. Comparações entre amostras pareadas foram realizadas por meio do teste *t de Student* pareado, se variáveis contínuas distribuídas como uma normal, ou teste de *Wilcoxon* pareado, se variáveis contínuas não distribuídas como uma normal. Todos os testes utilizados foram bicaudais, com nível de significância menor ou igual a 0,05. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Stata* (*StataCorp, EUA, versão 14.2*).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características clínicas e demográficas

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, 26 indivíduos com CCDC foram incluídos neste trabalho, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão apontados acima.

Todos os pacientes finalizaram as fases previstas no estudo, portanto, não houve óbitos, e também não ocorreram efeitos colaterais às medicações dispensadas, que impedissem a continuidade do projeto. Foi constatada excelente aderência regular aos regimes de tomada das medicações, por meio de contagem de cartelas vazias trazidas para as consultas médicas. A duração dos protocolos desse estudo, previamente estipulado em 90 dias de tratamento, foi de 97,5 dias [91-139].

A idade média dos participantes foi de 64 ± 10 anos, sendo 57,7% do gênero feminino. Dentre as comorbidades presentes, a mais frequente foi HAS, em 77% da amostra, seguida de DLP, em 42%. Obesidade (índice de massa corpórea ≥ 30 Kg/m²) foi encontrada em apenas 15,4%. *Diabetes mellitus* (DM) esteve presente em 6 (23%) dos 26 pacientes, sendo apenas 1 (3,8%) insulino-dependente. Nenhum deles referia história de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévios. A maioria dos pacientes não referiu história de tabagismo, enquanto 5 (19,2%) referia tabagismo atual e 4 (15,4%) tabagismo pregresso. Com relação às medicações avaliadas, os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) foram os mais frequentemente usados, em 73%, seguidos de betabloqueador adrenérgico (54%), diuréticos (54%), AAS (50%) e estatina (46%). Não houve mudança no uso de medicações no período do estudo, exceto pela inclusão das medicações propostas pelo protocolo. Dado importante a ser considerado é a baixa escolaridade da amostra como um todo: 19% relataram nenhum grau de instrução (zero anos de estudo), 39% de 1 a 4 anos de estudo e 42% de 5 a 8 anos de estudos. Nenhum paciente apresentava período de instrução superior a 8 anos. As características acima estão sumarizadas na Tabela 5.

Tabela 5. Características clínicas e demográficas da amostra.

Demográficos		
Idade (anos)	64 ± 10	
Gênero feminino	15	57,7%
Escolaridade (anos de estudo)		
0	5	19,2%
1 a 4 anos	10	38,5%
5 a 8 anos	11	42,3%
Comorbidades		
Hipertensão arterial sistêmica	20	76,9%
Dislipidemia	11	42,3%
Diabetes mellitus	6	23,1%
Obesidade	4	15,4%
Tabagismo		
Não tabagista	17	
Atual	5	19,2%
Pregresso	4	15,4%
Fibrilação atrial	2	7,7%
AVC isquêmico	0	0%
Medicações		
AAS	13	50%
IECA ou BRA	19	73,1%
Betabloqueador	14	53,8%
Diurético	14	53,8%
Estatina	12	46,2%
Hipoglicemiante oral	6	23,1%
Nitrato	6	23,1%
Anticoagulante oral	2	7,7%
Insulina	1	3,8%

AVC- acidente vascular cerebral; AAS- ácido acetilsalicílico; IECA- Inibidor de enzima conversora de angiotensina; BRA- bloqueador de receptor de angiotensina.

Além de dor precordial, apresentada protocolarmente por todos os indivíduos incluídos neste estudo, outros sintomas frequentemente relatados por pacientes com CCDC foram apurados: 9 (35%) apresentavam palpitações taquicárdicas, 6 (23%) constipação intestinal e 3 (12%) disfagia. Destes últimos, nenhum deles apresentava diagnóstico anteriormente firmado de megaesôfago decorrente da doença de Chagas.

A capacidade funcional (classe funcional (CF) pela classificação da *NYHA - New York Heart Association*) estava preservada na sua maioria (77% em CF I; 23% em CF II) e nenhum dos pacientes apresentava CF III ou IV. A aferição de risco de morte com o escore de Rassi (Rassi Jr *et al.*, 2006) identificou a maioria (57,7%) como de risco

intermediário, 34,6% de risco baixo e apenas 7,7% de alto risco, com escore médio no grupo todo de $6,8 \pm 3,2$, conforme descrito na Tabela 6.

Tabela 6. Características clínicas relacionadas à DC.

Sintomas		
CF - NYHA		
I	20	76,9%
II	6	23,1%
III/IV	0	0%
Palpitação	9	34,6%
Constipação	6	23,1%
Disfagia	3	11,5%
Escore de Rassi		
Valor do escore	6,8 ± 3.2	
Risco de morte		
Baixo	9	34,6%
Moderado	15	57,7%
Alto	2	7,7%

DC: doença de Chagas; CF – NYHA: classe funcional pela classificação da *New York Heart Association*.

4.2. Exames subsidiários protocolares

Alterações em ECG realizados no momento da inclusão dos integrantes deste estudo estão descritas na Tabela 7. Ritmo sinusal foi predominante (88,5%), sendo 7,7% com ritmo de marcapasso (MP) bicameral e 3,8% em fibrilação atrial. Nos 2 (7,7%) pacientes em que a estimulação artificial atrial e ventricular foi predominante, os outros quesitos eletrocardiográficos não puderam ser analisados, exceto pelas contagens de BVP e taquicardias ventriculares.

Condução elétrica do nó atrioventricular (AV) estava alterada em 16,7% (bloqueio AV de primeiro grau). Os distúrbios de condução do sistema His-Purkinje foram contabilizados como: 33,3% bloqueio de ramo direito (BRD); 16,7% distúrbio de condução pelo ramo direito; 8,3% bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e; 29,1% bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDASE). Baixa voltagem elétrica, um dos componentes do escore de Rassi, esteve presente em 16,7% dos ECG avaliados. Sobrecarga ventricular esquerda (SVE) foi descrita em 16,7% dos casos. Alterações de repolarização ventricular (não secundárias a SVE) estavam presentes em 12,5% e

presença de zona elétrica inativa em 8,3% (2 casos, 1 em parede inferior e outro, anterossseptal).

Tabela 7. Resultados dos exames eletrocardiográficos.

ECG

Ritmo

Sinusal	23	88,5%
Marcapasso bicameral	2	7,7%
Fibrilação atrial	1	3,8%
BAV 1grau	4	16,7%
BRD	8	33,3%
BRE	2	8,3%
BDASE	7	29,1%
Distúrbio de condução pelo ramo direito	4	16,7%
Complexo QRS de baixa voltagem	4	16,7%
Área eletricamente inativa	2	8,3%
Sobrecarga de ventrículo esquerdo	4	16,7%
Alteração da repolarização ventricular	3	12,5%
Extrassístole ventricular	4	15,4%

Holter 24h

Ritmo

Sinusal	23	88,5%
Marcapasso bicameral	2	7,7%
FA + MP com estimulação ventricular	1	3,8%
Frequência cardíaca média (bpm)	74 ± 7	
Batimentos atriais prematuros	126 [45-690]	
Taquicardia atrial	16	61,5%
Batimentos ventriculares prematuros	469 [100-541]	
TVNS	5	19,2%
Número de TVNS	5 [2-7]	

ICT: índice cardiorácico; ECG: eletrocardiograma; BAV: bloqueio atrioventricular; BRD: bloqueio de ramo direito; BDASE: bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; FA: fibrilação atrial; MP: marcapasso; TVNS: taquicardia ventricular não-sustentada.

Holter 24h foi realizado em todos os pacientes, evidenciando percentuais de características semelhantes aos de ECG quanto ao ritmo encontrado: maioria em ritmo sinusal (88,5%), sendo 7,7% com ritmo de MP bicameral e 3,8% com fibrilação atrial e estimulação ventricular por MP não predominante. FC média de 74 ± 7 bpm. Todos apresentaram batimentos ventriculares prematuros (BEP), com mediana de

469 [100-541] em 24h; em 12% deles a densidade de BVP ultrapassou 5% do total de batimentos em 24h. Taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS), também critério de risco para DC, estava presente em 5 (19%) dos exames analisados, com mediana de episódios de TVNS igual a 5 [2-7], conforme demonstrado na Tabela 7.

Análise ecocardiográfica foi realizada em todos, exceto em 1 paciente. Com média de $59 \pm 9\%$, a fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) estava preservada na maioria dos pacientes (84%), e apenas 16% a apresentavam deprimida em grau leve. A disfunção diastólica de VE não foi passível de análise em 2 pacientes pela estimulação ventricular por MP, sendo observada em 5 pacientes (21,7%). O DDFVE médio foi de $49 \pm 6\text{mm}$, apresentando-se aumentado em 32% dos pacientes. De mesma monta, em 8 pacientes (32%) notou-se aumento do índice de massa (IM) ventricular esquerda. Características bastante evidentes nesse grupo são as alterações de mobilidade segmentar, presentes em 68% dos participantes, acometendo mais frequentemente os segmentos inferolateral médio (46,2%), inferior basal (44%), inferior apical (36%), septo apical (32%) e anterolateral médio (28%). A mediana do índice de escore de mobilidade segmentar foi de 1,19 [1,0-1,3]. A mediana da mensuração do AE foi de 37 mm [36-43]. Todos os participantes apresentaram função ventricular direita preservada.

Tabela 8. Análise dos parâmetros ecocardiográficos.**Ecocardiograma**

Diâmetro diastólico do VE médio (mm)	49 ± 6	
Diâmetro diastólico do VE > VN	8	32%
Fração de ejeção do VE média (%)	59 ± 9	
Pacientes com 40% < FEVE < 50%	4	16%
Índice de massa do VE média (g/m ²)	89 ± 25	
Índice de massa do VE > VN	8	32%
Disfunção diastólica do VE	5	20%
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	37 [36-43]	
Escore de mobilidade segmentar indexado	1,19 [1,00-1,31]	
Fração de ejeção do VD preservada	25	100%
Mobilidade segmentar anormal	17	68%
Inferolateral médio	12	48%
Inferior basal	11	44%
Inferior apical	9	36%
Septo apical	8	32%
Anterolateral médio	7	28%

VE- ventrículo esquerdo; VN- valor de normalidade; FEVE- fração de ejeção de VE.

Conforme descrito anteriormente, todos os indivíduos foram submetidos a cateterismo cardíaco, excluindo-se doença obstrutiva coronariana significativa (redução do lúmen arterial coronariano > 30%) e constatando-se as típicas alterações de mobilidade segmentar da DC. A FC média encontrada nos procedimentos foi de 74 ± 13 bpm, PAS= 141 ± 24 mmHg e PAD= 74 ± 11 mmHg. Os segmentos mais frequentemente afetados foram: apical (92,3%), anterolateral (69,2%), inferoapical e posterolateral (57,7%). Foi observado a presença de aneurisma em dedo de luva em 9 pacientes (34,6%). Análise de função ventricular global evidenciou apenas 15,4% com disfunção leve (40% < FEVE < 50%), tendo a grande maioria função ventricular global preservada. Além da avaliação de mobilidade segmentar e global, a presença do cateter no interior do VE permitiu a aferição direta da pressão telediastólica ventricular, com média de PD2VE= 17 ± 7 mmHg, sendo >15 mmHg em 46% dos pacientes. Quanto ao índice cardiotorácico, aferido através da radiografia de tórax, foi observado aumento (>0,5) em 57,7%. Os resultados referentes aos exames radiológicos estão expostos na Tabela 9.

Tabela 9. Análise de dados de exames radiológicos e contrastados.

Sinais vitais – cateterismo cardíaco		
FC (bpm)	74 ± 13	
PAS (mmHg)	141 ± 24	
PAD (mmHg)	74 ± 11	
Cineventriculografia		
Fração de ejeção de VE > 50%	22	84,6%
Pressão diastólica final do VE (mmHg)	17,4 ± 7	
Pressão diastólica final do VE > 15 mmHg	12	46,2%
Segmentos com mobilidade anormal		
Apical	24	92,3%
Anterolateral	18	69,2%
Inferoapical	15	57,7%
Posterolateral basal	12	46,2%
Posterolateral médio	15	57,7%
Aneurisma apical típico de CCDC	9	34,6%
Radiografia de tórax		
Cardiomegalia (ICT > 0,5)	15	57,7%

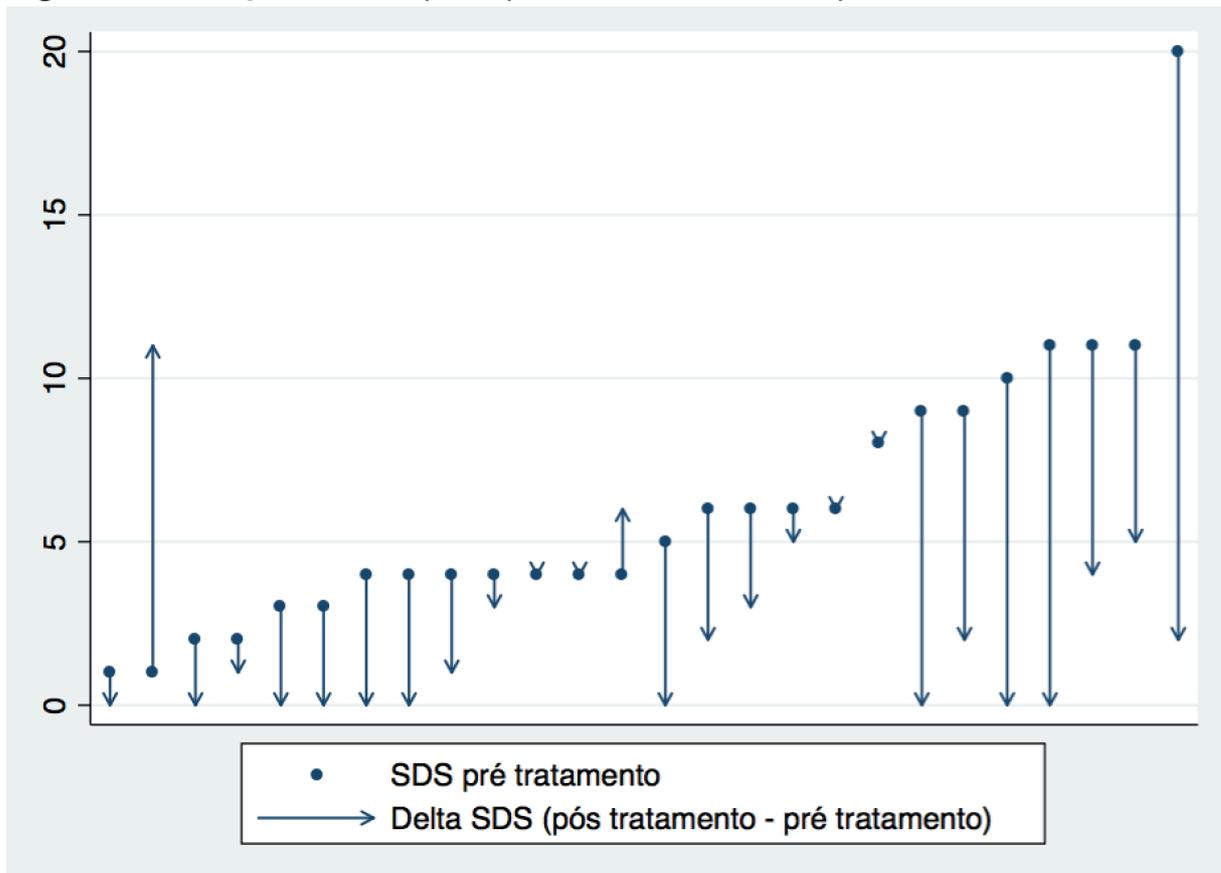
FC- frequência cardíaca; PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; VE- ventrículo esquerdo; ICT- índice cardiotorácico.

4.3. Avaliação cintilográfica comparativa entre as fases pré e pós-tratamento com AAS e verapamil

As características cintilográficas e as análises comparativas entre os exames realizados pré e pós-tratamento com AAS e verapamil mereceram destaque na Tabela 10. A mediana do intervalo de realização das CPM foi de 216 dias [98-573]. Em relação ao desempenho sistólico do VE, obtido através das imagens sincronizadas com ECG (*Gated SPECT*), não houve diferença significativa entre os valores de FEVE nessas duas fases (59% [51-64] vs 58% [52-61], $p= 0,135$). Os escores anormais (> 1) relativos aos defeitos perfusionais detectados em repouso (*SRS*) estavam presentes em 57,7% dos pacientes ao início do protocolo e em 65,4%, após o tratamento. A mediana dos valores de *SRS* indexados analisados nas fases basal e final do tratamento ativo foram estatisticamente similares (2,0 [0-4] e 2,5 [0-7], respectivamente, $p= 0,09$). Já o escore que define a quantificação dos defeitos

perfusionais transitórios (*SDS*) mostrou-se significativamente menor ao final do tratamento ativo (4,5 [4-9] versus 2,0 [0-4], $p < 0,001$), com redução de 55,7%, ultrapassando o almejado no desfecho primário deste estudo (Figura 13). Dos 26 indivíduos avaliados, 20 (77%) apresentaram redução do *SDS*, 10 deles atingiram melhora completa (*SDS*= zero após o tratamento); em 4 (15,4%) não houve modificação do *SDS* e em apenas 2 (7,7%), houve incremento do *SDS* (Figura 13).

Figura 13. Variação de *SDS* pré e pós-tratamento nos 26 pacientes da amostra.



SDS- Summed Difference Score.

Dos 442 segmentos avaliados em CPM, foram inicialmente contabilizados 158 segmentos (33,7%) com déficit perfusional transitório, e decrescidos de maneira significativa para 67 segmentos (15,1%) após tratamento ativo. Ao indexar-se pelos indivíduos da amostra, a diferença mostrou-se significativa, redução de 4,5 [3-9] para 2 segmentos/indivíduo [0-4,25], $p < 0,001$.

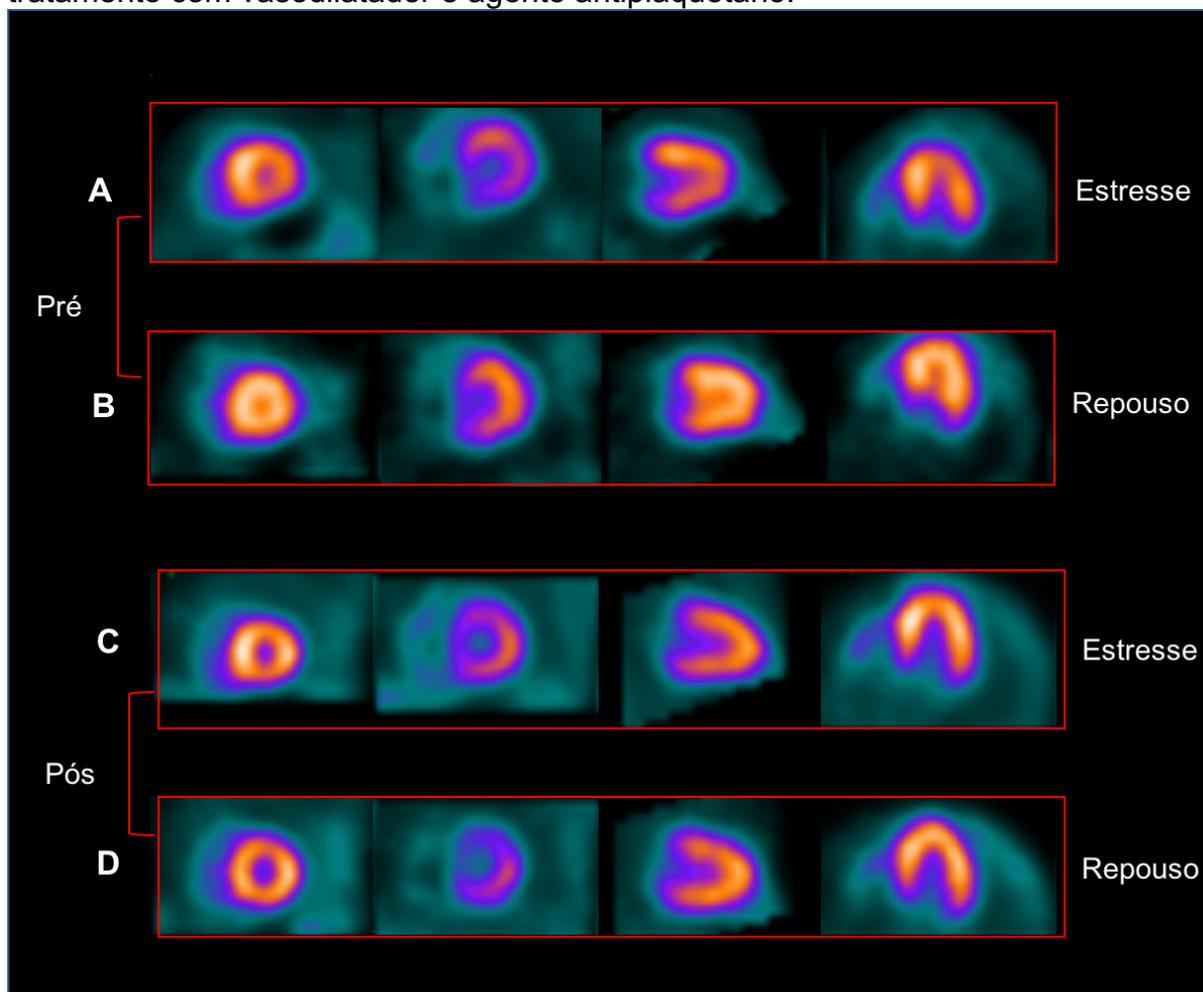
Tabela 10. Análise comparativa dos resultados cintilográficos de perfusão miocárdica antes e após tratamento com AAS e verapamil.

	Pré	Pós	p
SRS indexado por paciente	2 [0-4]	2,5 [0-7]	0,088
SSS indexado por paciente	6 [5-12]	5 [2-11]	0,020
SDS indexado por paciente	4,5 [4-9]	2 [0-4,25]	< 0,001
Número total de segmentos isquêmicos da amostra (<i>SDS</i> > 1)	158	67	N/A
Segmentos isquêmicos (<i>SDS</i> > 1) indexados por paciente	4,5 [3-9]	2 [0-4,25]	< 0,001
Fração de ejeção de VE (<i>Gated SPECT</i>)	59% [51-64]	58% [52-61]	0,135

SRS- Summed Rest Score; *SSS*- Summed Stress Score; *SDS*- Summed Difference Score; AAS- ácido acetilsalicílico; VE- ventrículo esquerdo.

Os segmentos ventriculares mais frequentemente afetados por isquemia na fase basal foram: inferior médio (65,4%), inferolateral médio (57,7%), inferior basal (57,7%), inferolateral basal (50%), apical (46,2%) e inferoapical (34,6%). Excetuando-se 4 segmentos (inferolateral basal, anterolateral basal, inferior basal e lateroapical), todos tiveram redução maior que 50% em relação ao *SDS* inicial e, dentre esses, 4 segmentos foram responsáveis pela redução global de *SDS* de 40,1% (apical, inferior médio, inferoapical e inferolateral médio). Exemplo de redução da hipoperfusão miocárdica em CPM está ilustrado na Figura 14.

Figura 14. Cortes longitudinais e transversais das fases de estresse e repouso de cintilografias de perfusão miocárdica de um dos pacientes da amostra antes e após tratamento com vasodilatador e agente antiplaquetário.



A e B – Cintilografia realizada antes do tratamento: A- fase de estresse; B- fase de repouso, evidenciando isquemia de pequena a moderada intensidade em múltiplos territórios. C e D- Cintilografia após tratamento: C- fase de estresse; D- fase de repouso, evidenciando isquemia discreta apenas em segmentos inferiores basal e médio.

4.4. Análise da avaliação de dor e qualidade de vida após tratamento ativo

A avaliação da qualidade de vida com o questionário EQ-5D-3L evidenciou melhora significativa após intervenção ($0,634 \pm 0,112$ vs $0,778 \pm 0,173$, $p < 0,001$) com incremento de 23% em relação à avaliação inicial. Assim como o valor indexado do EQ-5D, a EQ-VAS teve um aumento significativo de 28,6% ao final do protocolo de tratamento (7 [6-8] vs 9 [8-10], $p < 0,001$).

A Tabela 11 contém os resultados correspondentes aos escores de qualidade de vida. Aplicado juntamente com EQ-5D, para avaliação de dor precordial numa esfera mais ampla, o QAS envolveu, conforme delineado antes, 5 dimensões: D1-

limitação física, D2-estabilidade da angina, D3-frequência da angina, D4-satisfação ao tratamento e D5-percepção da doença. Para cada dimensão, pontuada em 0 a 100, houve melhora significativa (aumento de pelo menos 10 pontos na respectiva subárea/dimensão e $p < 0,05$) após tratamento com AAS e verapamil: D1 (77 [58-95] vs 95 [87-100], $p < 0,001$); D2 (50 [50-50] vs 100 [100-100], $p < 0,001$); D3 (60 [40-72,5] vs 80 [60-100], $p < 0,001$); D4 (53 ± 20 vs 93 ± 8 , $p < 0,001$) e; D5 (45 [33-66] vs 83 [73-92], $p < 0,001$).

Tabela 11. Análise comparativa dos questionários de avaliação de dor e qualidade de vida antes e após intervenção.

	Pré	Pós	p
EQ-5D - Valor-indexado	0,63 \pm 0,11	0,77 \pm 0,17	<0,001
EQ5-VAS	7 [6-8]	9 [8-10]	<0,001
QAS			
D1- limitação física	77 [58-95]	95 [87-100]	<0,001
D2- estabilidade da angina	50 [50-50]	100 [100-100]	<0,001
D3- frequência da angina	60 [40-72,5]	80 [60-100]	<0,001
D4- satisfação ao tratamento	53 ± 20	93 ± 8	<0,001
D5- percepção da doença	45 [33-66]	83 [73-92]	<0,001

EQ5-VAS- escala visual analógica; D- dimensões (1-5 do questionário de angina de Seattle).

Não houve correlação significativa entre melhora dos escores subjetivos (variações dos valores de EQ-5D, EQ-VAS e as 5 dimensões do QAS) e a variação de SDS na amostra estudada ($kappa < 0,4$). Como apenas 2 integrantes (7,7%) apresentaram aumento de SDS após tratamento, a análise fica prejudicada e sujeita a ruído estatístico. Devido ao pequeno tamanho desse grupo, não foi possível gerar média ou mediana, impossibilitando análise estatística comparativa.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Pioneiro na avaliação de terapêutica para isquemia microvascular em humanos com CCDC, este ensaio clínico inédito testou o uso combinado de AAS e verapamil em 26 pacientes com diagnóstico de DC cursando com dor precordial, sem lesões obstrutivas em coronariografia e com isquemia miocárdica documentada em CPM. Os resultados deste estudo demonstraram que o uso de vasodilatador microcirculatório e de antiplaquetário inibindo a ativação desses elementos sanguíneos pela via da cicloxigenase por 3 meses associou-se a redução de 55,6% dos defeitos perfusionais cintilográficos e a melhora da sintomatologia de dor torácica e da qualidade de vida, avaliados por Questionário de Anginas de Seattle e EQ-5D, de maneira significativa. Em síntese, esses resultados podem ser interpretados como avalizando a hipótese essencial desta investigação.

Pacientes com CCDC frequentemente cursam com dor precordial, sintoma correlacionado aos distúrbios microcirculatórios que compõem a fisiopatogenia da DC, ainda sem tratamento específico e eficaz. O presente estudo traz resultados originais e inéditos que apontam para melhora sintomática e alívio parcial da isquemia miocárdica de origem microvascular com terapêutica de baixo custo e segura, que poderá servir de base para novas pesquisas no intuito de validar esquemas de tratamento aplicáveis a essa população de pacientes.

5.1. Distúrbios perfusionais miocárdicos em humanos com a CCDC

Os resultados reportados na presente investigação, essencialmente focados no problema da angina e da isquemia microvascular detectado em pacientes com CCDC, lastreiam-se em evidências bastante antigas sobre esse *conundrum*.

Assim, em 1991 houve relato, em pequena série de pacientes com doença de Chagas, diagnosticados na região de Los Angeles, EUA, entre outros aspectos, de alterações de perfusão miocárdica, geralmente acompanhadas de anormalidades eletrocardiográficas, sem lesões obstrutivas em coronariografia invasiva (Hagar e Rahimtoola, 1991). Esse relato coincidia com investigação sistematizada, em andamento nesta Instituição, em pacientes com DC e dor torácica anginosa, submetidos à cintilografia planar de perfusão com ²⁰¹Tálio e coronariografia invasiva, cujos resultados principais estavam já em fase de publicação (Marin-Neto *et al.*, 1992).

Os estudos que resultaram nessa publicação, inauguradora de linha de pesquisa sobre a microcirculação coronária "in vivo" em humanos com a CCDC, foram desencadeados após visita a esta Instituição, ao final da década de 1980, pelos pesquisadores Antonio L'Abbate, Giorgio Baroldi e Paolo Marzullo, da Universidade de Pisa, Itália, sob os auspícios do CNPq, no contexto de um projeto de colaboração internacional coordenado por J. Antonio Marin-Neto e João Samuel Meira de Oliveira. Os primeiros resultados dessa linha de investigação permitiram a detecção, em pacientes com CCDC, mas sem obstruções coronárias em nível subepicárdico, estudados durante o repouso e exercício físico máximo, de defeitos perfusionais paradoxais, fixos e reversíveis, em áreas miocárdicas com ou sem alterações de mobilidade parietal durante a ventriculografia de contraste radiológico (Marin-Neto *et al.*, 1992). As alterações perfusionais reversíveis sugeriam a ocorrência de isquemia miocárdica em nível microvascular, e os defeitos perfusionais fixos indicavam a possibilidade de fibrose, pois predominavam em áreas ventriculares com perda de mobilidade.

É oportuno realçar que posteriormente estudos correlacionando aspectos histopatológicos e cintilográficos miocárdicos evidenciaram alterações perfusionais microcirculatórias em outras cardiomiopatias de padrão dilatado, aventando sua participação no remodelamento ventricular adverso e na geração de fibrose (Li *et al.*, 1996). Em adição, a presença de defeitos perfusionais miocárdicos evidenciados com ²⁰¹Talio foi descrita comparativamente em pacientes com cardiomiopatia dilatada consequente a doença coronária subepicárdica, e naqueles com cardiomiopatia dilatada sem coronariopatia obstrutiva (Wu *et al.*, 2003).

Estudos subsequentes inseridos nessa linha de investigação corroboraram aqueles iniciais, e demonstraram a natureza essencialmente hipoperfusal dos distúrbios microvasculares, pelo uso de um traçador exclusivo de fluxo, microesferas marcadas com Tc99m, injetadas diretamente na cavidade ventricular esquerda de pacientes com a CCDC (Marin-Neto *et al.*, 1995). Outro estudo em nossa Instituição verificou a ocorrência de defeitos perfusionais simultaneamente a distúrbios da inervação simpática miocárdica, ambos detectados em áreas ventriculares com mobilidade parietal preservada (mas nas quais se instalam frequentemente discinergias regionais em pacientes com CCDC mais avançada) (Simões *et al.*, 2000). O conjunto dessas evidências embasou a noção de que a patogênese da CCDC incluía, além de lesões provocadas pela persistência parasitária, por agressão

mediada pelo sistema imunológico, e por disautonomia, a agressão ligada à isquemia miocárdica por distúrbios em nível microvascular (Marin-Neto *et al.*, 2007).

Ainda outra pesquisa nesta Instituição evidenciou que os defeitos perfusionais detectados por CPM em duas fases evolutivas separadas em média por 5,6 anos, evoluíam temporalmente, de inicialmente reversíveis para subseqüentemente fixos. Esses aspectos foram interpretados como possivelmente significando a transformação de isquemia inicial em fibrose subseqüente, pois havia nítida correlação entre o aumento da área de defeitos irreversíveis e a deterioração temporal da função sistólica global do VE (Hiss *et al.*, 2009). A existência de distúrbios da microcirculação, evidenciados em alterações perfusionais cintilográficas, intimamente relacionados à progressão da doença, reforça seu papel fisiopatológico na CCDC, conforme revisão abrangente do contexto (Marin-Neto *et al.*, 2013).

É também cabível aqui ressaltar que a detecção de alterações microvasculares em portadores de CCDC, em geral explorando os resultados de estudos com CPM, como acima descritos, pôde ser comprovada com uso de outro método. Assim, empregando ecocardiografia de estresse com dobutamina, efetuou-se investigação em dois grupos de pacientes com a DC e sem lesões obstrutivas em coronárias subepicárdicas, sendo um com e outro sem alterações de mobilidade ventricular segmentar, comparados a controles não infectados. Verificou-se reserva contrátil significativamente menor nos grupos com sorologia positiva para DC, mesmo naqueles com mobilidade segmentar de VE normal na condição basal. Em 40% dos pacientes com alterações ecocardiográficas na condição basal a reserva contrátil foi ainda menor, sendo possível evidenciar padrão de resposta bifásica à estimulação adrenérgica, similar ao usualmente observado em pacientes com miocárdio isquêmico devido a obstruções coronárias subepicárdicas típicas (Acquatella *et al.*, 1999).

Os resultados de todas essas pesquisas consubstanciaram a hipótese subjacente à presente investigação, e que resultou na tese aqui defendida, da existência, em humanos cronicamente infectados pelo *T. cruzi*, de doença isquêmica cardíaca microvascular, potencialmente tratáveis visando a melhora sintomática (redução de angina, melhora da qualidade de vida) e dos distúrbios perfusionais objetivamente comprovados.

Os presentes resultados, em humanos, foram precedidos por iniciativas de pesquisa similares, em estudos com modelos de infecção crônica pelo *T. cruzi*, em animais de experimentação, como abaixo descritos.

5.2. Distúrbios perfusionais miocárdicos em modelos experimentais de CCDC.

Primeiramente, trabalho recente, desenvolvido em nossos laboratórios utilizando modelo experimental de CCDC em hamsters, correlacionou topograficamente atividade inflamatória e presença de fibrose avaliadas histopatologicamente com mobilidade segmentar e global de VE aferidas por ecocardiografia em animais infectados com *T. cruzi* e em animais controles (não infectados), com análises evolutivas bimestrais (Oliveira *et al.*, 2016). O grupo infectado apresentou piora dos parâmetros ecocardiográficos, com maior rebaixamento da FEVE, maior dilatação ventricular e maior índice de mobilidade segmentar anormal, comparativamente ao grupo controle. Adicionalmente, esses animais com disfunção de VE apresentaram ainda maior extensão de regiões com fibrose e inflamação. Entretanto, surpreendentemente, apenas a extensão das áreas de inflamação, mas não a das áreas de fibrose, correlacionava-se significativamente com as alterações de mobilidade segmentar. Esses resultados, verificados a partir de 6 meses do experimento, tornaram-se mais contundentes nas avaliações de 8 e 10 meses.

Portanto, nesse modelo experimental, indigitou-se que as alterações inflamatórias provocadas cronicamente pela infecção tripanossomótica, e não necessariamente a fibrose consequente à necrose miocárdica, se associavam a perda de contratilidade ventricular regional.

Em estudo subsequente, com desenho semelhante, mas agora focalizando as anormalidades perfusionais detectadas por CPM, e correlacionando-as com alterações de mobilidade segmentar pela ecocardiografia, e com a presença de inflamação, verificada *in vivo* por tomografia de emissão de pósitrons (PET) e *post mortem* pelos métodos histopatológicos, comprovou-se que as áreas de hipoperfusão miocárdica estavam correlacionadas a aumento da captação de FDG, novamente sugerindo associação entre inflamação como provável mecanismo indutor, e sua consequência, a alteração de perfusão miocárdica em repouso (Oliveira *et al.*, 2018). Esses defeitos perfusionais, observados em CPM, desde o segundo mês após infecção pelo *T. cruzi*, tinham sua extensão e intensidade correlacionadas significativamente com a deterioração da FEVE a partir do sexto mês.

Finalmente, conduziu-se nova e recente pesquisa nesta Instituição, e contando com colaboração de outras, com o objetivo de avaliação terapêutica sobre as

alterações perfusionais, de função ventricular e as histopatológicas secundárias aos desarranjos da microcirculação, testou-se o efeito do uso prolongado de dipiridamol nesse modelo de CCDC em hamsters (Tanaka *et al.*, 2018). Quatro grupos foram analisados: hamsters infectados com *T. cruzi* e controles (não infectados), tratados com dipiridamol ou placebo por 30 dias. Os animais infectados com *T. cruzi* apresentavam, desde a avaliação inicial, maiores áreas de defeito perfusional e, após terapia, seja com dipiridamol (dotado de ação vasodilatadora e antiplaquetária) ou placebo, redução da função sistólica ventricular e maiores áreas de inflamação e fibrose intersticial, quando comparados com os hamsters controles. No entanto, apenas o grupo infectado e tratado com dipiridamol apresentou redução significativa da área de defeito perfusional em relação ao seu placebo. Não houve modificação no padrão inflamatório na análise histológica ou variação da área de hipoperfusão cintilográfica nos grupos controles (dipiridamol e placebo). Embora não tenha sido verificada redução numérica de células inflamatórias ou da área de fibrose entre esses últimos, o uso prolongado de dipiridamol, agente antiplaquetário e vasodilatador da microcirculação coronária, foi associado a diminuição dos defeitos perfusionais cintilográficos de repouso, sugerindo que essas áreas possam corresponder a miocárdio viável hipoperfundido e passível de modificação por agentes farmacológicos que melhorem a microcirculação coronária.

Posto que outros estudos prévios houvessem sugerido possível uso de vasodilatadores e antiplaquetários como para potencial efeito terapêutico sobre o acometimento microvascular na CCDC, com o estudo acima, pela primeira vez se obteve, em modelo experimental, apoio direto àquela hipótese. Em concomitância histórica, os estudos que embasam a presente tese foram desencadeados desde 2011, em humanos, compondo o primeiro ensaio clínico realizado para testar o uso oral combinado de agente vasodilatador e de inibidor da ativação plaquetária, em pacientes com isquemia microvascular comprovada em pacientes com CCDC.

5.3. Efeito de fármacos vasodilatadores e antiplaquetários na microcirculação

O verapamil, derivado sintético da papaverina, constitui protótipo de grupo de compostos que apresentam a propriedade comum de inibir seletivamente o fluxo dos íons cálcio através da membrana celular. Assim, o verapamil bloqueia os canais de cálcio do músculo liso arterial, produzindo diminuição da resistência periférica por

dilatação arterial em leitos vasculares sistêmicos, incluindo os coronários (Rang *et al.*, 2015), bem como ao nível arteriolar, com dilatação da microcirculação e aumento da entrega de oxigênio para os tecidos, aumentando, conseqüentemente, a pressão parcial de oxigênio tecidual (Hangai-Hoger *et al.*, 2005).

Assim, o verapamil foi utilizado neste estudo por sua propriedade de vasodilatação da microcirculação (Tanowitz *et al.*, 1989), bem como pelo seu efeito de diminuição da agregação plaquetária, este efeito independentemente da inibição da entrada de cálcio na célula (Bonadonna *et al.*, 1986). Em estudo seminal de modelos experimentais com murinos infectados por *T. cruzi*, o uso de verapamil reduziu o dano miocárdico e a morbidade dos animais analisados (Morris *et al.*, 1989). Em outra investigação do mesmo grupo de pesquisadores, esse agente mostrou-se capaz de evitar dilatação e deterioração de função sistólica ventricular no mesmo modelo experimental (Chandra *et al.*, 2002).

O outro agente farmacológico utilizado neste ensaio terapêutico a que se refere esta tese de doutorado, o ácido acetilsalicílico, é dotado de potente efeito como inibidor da ativação e conseqüente antiagregação plaquetária. Por esses efeitos, é hoje amplamente utilizado em pacientes com doença arterial coronária subepicárdica, inibindo a ação da cicloxigenase-1 (COX-1), ocasionando o bloqueio irreversível da conversão do ácido aracdônico em Tromboxano A2, antagonizando-o em sua atuação como indutor de agregação plaquetária e vasoconstrição (Rang *et al.*, 2015). Níveis elevados de Tromboxano A2 foram descritos no modelo murino de infecção por *T. cruzi*, reforçando a tendência de adesividade e agregação plaquetária, e levando a trombozes localizadas (Tanowitz *et al.*, 1990). Quando esses animais infectados com *T. cruzi* foram submetidos a tratamento com AAS, a evolução de suas fases aguda e crônica da DC foi modulada favoravelmente, não apenas por diminuição dos níveis de Tromboxano A2, mas também por efeitos ainda pouco esclarecidos naquela ocasião, não ligados a inibição da COX1 (Mukherjee *et al.*, 2011). Estudos mais recentes evidenciaram atividade semelhante *in vitro*, cujo impedimento à infecção pelo *T. cruzi* de células tratadas com AAS associou-se a aumento de IL-1 e NO (Carvalho De Freitas *et al.*, 2017).

Além disso, outros trabalhos associaram o uso de AAS a atividade anti-inflamatória concomitante ao aumento de produção de IL-1 e NO por macrófagos, apontando o envolvimento das lipoxinas, prostaglandina e NO, elementos alternativos à inibição da COX, na regulação da ação anti-*T. cruzi* por essas células (Hideko

Tatakihara *et al.*, 2007; Molina-Berrios *et al.*, 2013; Malvezi *et al.*, 2014; Lonien *et al.*, 2017).

5.4. Análise dos presentes resultados no contexto da conceituação genérica de síndromes isquêmicas microvasculares

Os resultados encontrados neste estudo vão ao encontro daqueles obtidos nesta Instituição com experimentação animal (Tanaka *et al.*, 2018), embora nos hamsters tenha-se utilizado outro agente vasodilatador e antiplaquetário da microcirculação coronária - dipiridamol. Entretanto, devido à relativamente curta duração do tratamento, na presente pesquisa, não foi objetivado avaliar comparativamente o efeito terapêutico sobre a função ventricular ou outros desfechos que pudessem derivar da melhora da perfusão miocárdica, à semelhança do que se pode fazer com o modelo experimental. Nas duas pesquisas o contexto, por várias razões já explicitadas nesta tese, é o encontrado na literatura, e na prática clínica, como associado a isquemia miocárdica de base microvascular.

Conforme bem descrito em revisão recente sobre o assunto (Ford *et al.*, 2017), isquemia miocárdica microvascular é entidade de amplo espectro, incluindo, em princípio, todos os quadros clínicos cursando com dor precordial (atípica ou relacionada com esforços físicos), coronárias angiograficamente normais e testes não invasivos demonstrando objetivamente isquemia miocárdica. De forma menos taxativa, a literatura usualmente define subdivisão da isquemia miocárdica microvascular (ou doença miocárdica isquêmica microvascular) como sendo primária, pela inexistência de quaisquer outros indícios de cardiopatias estruturais (Camici e Crea, 2007; Lanza e Crea, 2010; Crea *et al.*, 2014). Deste modo os pacientes dessa amostra incluem-se na classe de isquemia microvascular secundária a cardiomiopatia de base, no caso a CCDC. Não obstante a presença de outros fatores de risco para doença microvascular primária estão presentes em vários de nossos pacientes, alguns deles em porcentagens consideráveis como, por exemplo, a HAS e a DLP, esses valores são semelhantes àqueles apresentados no registro *CathPCI Registry*, em pacientes também cursando com dor torácica, sem lesões obstrutivas à cinecoronariografia (Patel *et al.*, 2010). Aqui, torna-se oportuno observar que as fronteiras classificatórias das várias etiologias possíveis no *conundrum* da doença miocárdica isquêmica microvascular são relativamente tênues. Isso é patente quando

se observa que, mesmo em trabalho desta Instituição, focalizando grupo rotulado como composto por pacientes com isquemia microvascular primária, vários pacientes apresentavam fatores como esses acima mencionados (Carvalho *et al.*, 2015; Carvalho, 2016).

Com a intenção de afastar a concomitância ou influência de outros componentes na gênese dos territórios hipoperfundidos, foram realizadas análises estratificadas com HAS, DLP, obesidade e DM, sugerindo que tais fatores não ocasionaram significativa modificação de efeito da terapia administrada. A exceção parcial foi a presença de obesidade, que se associou a redução não significativa do *SDS*, em contraste com o observado nos pacientes não obesos, nos quais a redução de *SDS* se mostrou significativa. Pode-se aventar, neste caso, ter a dose da medicação, sido insuficiente, face à superfície corpórea desse pequeno grupo de pacientes. No entanto, por se tratar de apenas 4 pacientes obesos, a confiabilidade da análise pode ter sido prejudicada do ponto de vista meramente estatístico. Foram nesta casuística também afastadas outras cardiopatias de base que pudessem comprometer a microcirculação (e.g. estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica assimétrica), exceto por um único paciente (4%), com diagnóstico de miocardiopatia hipertensiva posteriormente fundamentada clínica e ecocardiograficamente. Realizada análise de sensibilidade da amostra, comparando os resultados obtidos com todos os participantes e um novo grupo criado, excluindo-se esse paciente com outra miocardiopatia instalada, além da CCDC. Isso resultou em dados igualmente positivos e significativos.

O fato de 50% dos pacientes investigados estarem em uso regular de AAS antes do início do protocolo também poderia ser fator de confusão. No entanto, ao se comparar os pacientes com ou sem uso prévio de AAS, não foi constatada diferença, pois o *SDS* manteve-se significativamente menor ao final do tratamento em ambos os grupos.

A presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), definida como índice de massa de VE acima do valor de normalidade em ECO de repouso, foi constatada em 8 indivíduos (32%). As análises estratificadas aqui realizadas não sugerem que a presença de HVE esteja implicada na modificação do efeito de tratamento proposto. Embora parte da responsabilidade pela HVE seja associável ao diagnóstico de HAS na maioria (77%) dos pacientes incluídos, sabe-se que o aumento do arcabouço de tecido conectivo (fibrose principalmente) ocorre de maneira importante na CCDC

(Rossi, 2001). Histologicamente, a fibrose intersticial miocárdica causada pela DC está associada a processo inflamatório multifocal e difuso, distinto do que ocorre na cardiomiopatia hipertensiva, em que predomina verdadeira hipertrofia concêntrica, ou mesmo excêntrica em fases mais avançadas do processo patológico (Rossi, 2001). Todavia torna-se imperativo ressaltar que, em diversas cardiomiopatias, e em especial na CCDD, o diagnóstico de HVE pela ecocardiografia constatando aumento de massa ou de espessura parietal, não pode ser considerado absolutamente correto, na ausência de análise histopatológica. Em particular na CCDC, muito do aumento daquelas duas dimensões avaliadas pela ecocardiografia, deve-se a concomitante ocorrência de fibrose.

Mais do que o aumento de massa e de espessura parietal detectado nos pacientes desta investigação, o desarranjo estrutural, causado pelo dano miocárdico, lento e progressivo, constitui a causa mais provável da disfunção diastólica de VE, comprovada nesta amostra de pacientes. Esta anormalidade, descrita até mesmo na fase indeterminada da DC (Sousa *et al.*, 1988; Barbosa *et al.*, 2014), ocorreu em vários pacientes, e sugere a vigência de importante grau de fibrose ventricular. A partir dos resultados ecocardiográficos, pôde-se verificar a presença de disfunção diastólica em 20% dos participantes dessa pesquisa. De forma inédita, nesta tese avaliou-se a disfunção diastólica de maneira invasiva, com aferição direta da pressão telediastólica do VE, revelando que porcentagem ainda maior, 50%, apresentava PD₂ > 15 mmHg, com média de 17,7 mmHg. Este fator deve, certamente, compor relevante componente da síndrome isquêmica microvascular focalizada neste trabalho.

Intervalos díspares entre o protocolo de tratamento (97,5 dias [91-139]) e a realização das cintilografias (216 dias [98-573]) foram analisados. A diferença de tempo encontrada, em parte, deveu-se à presença de cintilografias basais realizadas previamente à data de inclusão. Em 7 casos (27%), o intervalo entre as CPM foi > 1 ano, sendo que esses pacientes não retornaram no período indicado, tendo seu protocolo de tratamento sido reiniciado e repetidas apenas a avaliação clínica inicial e a aplicação dos questionários. A CPM final e a reavaliação clínica (QAS + EQ-5D) foram realizadas após 3 meses da nova data. Em relação à interferência do maior período de tempo decorrido entre as cintilografias, um espectro de progressão dessa cardiomiopatia poderia ser esperado, conforme já discutido (Hiss *et al.*, 2009), com consequente evolução de segmentos transitórios em fixos, sugerindo aumento da fibrose, e piora da função sistólica de VE. Contudo, não houve mudanças na FEVE e

os defeitos perfusionais fixos (SRS) mantiveram-se semelhantes no período avaliado ($p > 0,05$), concluindo-se que as alterações de SDS se devem à redução dos defeitos apresentados na fase de estresse (SSS). Além disso, não houve modificação das medicações utilizadas pelos integrantes no período estudado, mesmo naqueles que retornaram tardiamente para reiniciar o protocolo.

Surpreendentemente, os 7 pacientes com maiores intervalos entre CPM inicial e final (> 1 ano) foram responsáveis por cerca de 57% da redução de SDS de toda a amostra. Embora os pacientes não comparecessem ao hospital para garantir a aquisição e tomada correta de medicações, muitos deles relataram o uso de verapamil e o AAS nesse hiato de tempo; isso pode sugerir que o tempo maior de utilização de vasodilatador e antiplaquetário possa influenciar de maneira positiva na redução de isquemia microvascular na CCDC

Deve-se registrar, dentre os 26 participantes, que 20 obtiveram redução do SDS e desses, 50% reduziram o SDS a zero ao final do protocolo (Figura 13). Conquanto não se tenha possibilidade de comparação com um grupo controle/placebo, não foi identificado qualquer outro fator que possa estar associado à redução de isquemia microvascular, exceto o tratamento proposto de AAS + verapamil.

5.5. Características da amostra populacional de pacientes com CCDC recrutados neste estudo de teste terapêutico com fármacos dotados de ação vasodilatadora microvascular e antiplaquetária.

Dentre os pacientes cronicamente infectados pelo *T. cruzi*, cerca de um terço desenvolverá as formas clínicas, duas a três décadas após a fase aguda, muitos deles no auge de suas vidas economicamente ativas (Prata, 2001). A forma cardíaca, mais importante devido à sua frequência e gravidade, tem entre suas manifestações mais precoces diversas anormalidades eletrocardiográficas (Rojas *et al.*, 2018), alterações de mobilidade ventricular segmentar (Marin-Neto *et al.*, 2010), disfunção sistólica ventricular direita (Marin-Neto, J.A. *et al.*, 1988), e disfunção diastólica do VE (Barros *et al.*, 2001).

Considerada de menor importância e geralmente pouco valorizada por muitos médicos, estima-se que *angina pectoris* seja descrita por 20-50% dos pacientes com DC, com características apenas parcialmente superporáveis às relatadas quando há coronariopatia obstrutiva em artérias subepicárdicas. Contudo, quase invariavelmente

nos pacientes com DC a coronariografia descarta a existência de obstruções significantes, e alterações perfusionais são detectáveis em pelo menos 50% dos casos. A angina de pacientes com DC não costuma ter curso evolutivo, pelo menos a médio prazo, não costuma ceder com nitratos sublinguais, tem pouca relação com esforços e não apresenta opção terapêutica comprovadamente eficaz até o momento. Seu prognóstico permanece indefinido, por carência de estudos apropriados (Rassi Jr *et al.*, 2010; Marin-Neto *et al.*, 2018).

A amostra populacional deste estudo é composta por indivíduos com dor torácica suficientemente relevante para que fossem encaminhados a estudo hemodinâmico e angiográfico invasivo para investigar a possibilidade de terem coronariopatia subepicárdica obstrutiva. Verificada a ausência de doença coronariana obstrutiva significativa em nível subepicárdico, no mesmo exame foram identificadas alterações de mobilidade segmentar que, associadas a epidemiologia sugestiva de DC, levaram a exploração em que o diagnóstico etiológico foi confirmado por dois testes sorológicos específicos com técnicas distintas positivos. Embora a grande maioria apresentasse a forma cardíaca da DC sem disfunção ventricular global esquerda (84%) ou direita (100%) e boa classe funcional (77% dos pacientes com CF I; nenhum caso de CF III ou IV), o escore de Rassi classificou 57,7% como de risco intermediário, com risco de morte elevado para 44% em 10 anos (Rassi Jr *et al.*, 2006). Apesar da gravidade prognóstica detectada nesse grupo, quanto ao desfecho mais ominoso da DC, isso contrasta com a relativa insensibilidade do ECG nesse contexto, pois apenas 65,4% dos pacientes ostentavam alterações eletrocardiográficas que indicariam dano miocárdico pela infecção crônica pelo *T. cruzi*. A presença da dor torácica, por vezes associada a algum grau de dispneia, foi o que motivou o encadeamento de exames que permitiram, portanto, o diagnóstico de CCDC em cerca de 35% desses pacientes. Todavia, não se deve descartar sumariamente que certa proporção de pacientes nesta amostra tenha o sintoma "anginoso" passível de confusão com o de palpitação pouco definível e conscientizado, muito possivelmente causado pela arritmia ventricular detectada pelo *Holter*, e que participa ominosamente do escore de Rassi.

Além disso, como a presença de anormalidades de contração regional ventricular acabou por contribuir decisivamente na seleção de pacientes deste estudo, os presentes resultados corroboram o significado de grave prognóstico acarretado por tais alterações - várias vezes sem anormalidades eletrocardiográficas concomitantes

- que foi descrito primeiramente em pequena amostra de pacientes (Pazin-Filho *et al.*, 2006), e que agora se ratifica em ampla amostra segregada da população geral do estudo BENEFIT (Schmidt *et al.*, 2018).

5.6 Análise comparativa dos efeitos terapêuticos observados com avaliações objetivas e subjetivas

Os resultados desta pesquisa demonstraram, após 3 meses de tratamento com verapamil e AAS, redução significativa de alterações perfusionais isquêmicas: de 56% no *SDS* indexado por paciente (4,5 [4-9] versus 2,0 [0-4], $p < 0,001$) e de 58% no *SDS* total, confirmando a hipótese primária da tese. A redução constatada no déficit isquêmico revestiu-se de significado quando se comparam o número de segmentos isquêmicos antes e após o tratamento (158 vs 67 segmentos) e o número de segmentos isquêmicos indexados por paciente (4,5 [3-9] vs 2 [0-4,25], $p < 0,001$) nessas duas fases do estudo. Em contraste, os defeitos perfusionais detectados em repouso (*SRS*) foram encontrados em 57,7% dos pacientes no momento de inclusão no protocolo - proporção semelhante à relatada em estudos anteriores supracitados, e não havendo variação significativa no valor desse escore indexado por paciente ao final do protocolo terapêutico. Esse fato atesta que a redução significativa de *SDS* após tratamento com agente vasodilatador e inibidor da ativação plaquetária exprime atenuação da isquemia microvascular, e não sua conversão evolutiva em defeitos irreversíveis, sugestivos de degeneração fibrótica.

No presente estudo, além da investigação da evolução dos déficits perfusionais miocárdicos associados ao tratamento com verapamil e AAS, o comportamento da dor torácica e da qualidade de vida, por meio da utilização de questionários que avaliam estados de saúde, apresentou melhora significativa em todas as subáreas investigadas no Questionário de Angina de Seattle e EQ-5D.

Amplamente difundido como questionário de avaliação do estado de saúde, o EQ-5D é de rápida aplicação e engloba 5 perguntas e uma escala analógica de avaliação do estado de saúde do paciente. Validado para população brasileira (Santos *et al.*, 2016), os valores obtidos têm pesos correspondentes à realidade do nosso país. Os resultados extraídos por esse questionário demonstraram melhora significativa do

estado de saúde, após tratamento por três meses concomitantemente à redução objetiva da isquemia miocárdica.

Englobando 5 dimensões ou subáreas, o QAS é ferramenta desenvolvida e validada para avaliação de pacientes com angina estável submetidos a tratamentos medicamentosos ou invasivos (Spertus *et al.*, 1995; Kimble *et al.*, 2002). Esses aspectos foram extrapolados neste estudo para avaliar a dor relacionada à CCDC antes e após intervenção medicamentosa, já que não há escore ou questionário dedicado. A primeira subárea avaliou limitação física decorrente de dor torácica nesse grupo, em que predomina angina atípica, comumente não relacionada aos esforços. Houve melhora do escore de limitação física (D1) em 9 indivíduos (35%). Dentre os 9 itens dessa dimensão, as atividades que demandam maiores esforços (itens 1G, 1F e 1I) não eram realizados por mais de 90% dos integrantes, sendo os resultados subjetivos comparáveis apenas naqueles que remetem a cuidados pessoais e esforços corriqueiros, e podendo-se inferir então que, em geral, ao final do tratamento proposto, os pacientes foram capazes de realizar atividades do dia-a-dia com menos limitações.

Nas dimensões que englobam estabilidade (D2 – questão 2) e frequência da angina (D3 - questões 3 e 4), os participantes assinalam a percepção de mudança na frequência da dor torácica (D2) e enumeram essa periodicidade (D3) de sintomas nos últimos 30 dias. Os resultados identificaram melhora objetiva e perceptiva da frequência da dor de maneira considerável. No entanto, a questão 4, considerada importante na avaliação de angina com coronariopatia obstrutiva epicárdica por contabilizar o uso de comprimidos de nitrato, tem pouca utilidade no contexto da DC. Em 73% dos casos, foi assinalado “meu médico não prescreveu medicações” desde a avaliação inicial do protocolo, sendo então excluída da análise comparativa nesses casos, o que reforça, mais uma vez, a falta de tratamentos especificamente dedicados a essa queixa sintomática.

Por fim, satisfação com o tratamento (D4) e percepção da doença (D5) foram as dimensões que apresentaram maior incremento após tratamento ativo (>50%). O fato de usar medicações para precordialgia frente ao benefício da sua melhora (questão 5) e as orientações e cuidados pela equipe de saúde para com o paciente (questões 6-8) representaram aumento de 75% no quesito de satisfação ao final do protocolo. Já a interferência das dores no dia-a-dia (questão 9) e a conformidade com as queixas atuais (questão 10), somadas à preocupação de morrer pela DC (questão 11)

perfizeram melhora impressionante de 84% em relação à avaliação inicial. Esses valores tão altos, em quesitos mais subjetivos como esses últimos dois, podem ter sido influenciados pelo fato de o mesmo aplicador do questionário realizar as avaliações clínicas antes e após uso das medicações e, mesmo blindado aos resultados, possivelmente ter incorrido em indução de viés de informação. Adicionalmente, talvez tenha se juntado a esse fato a circunstância de a grande maioria (92,3%) ter necessitado que os questionários fossem aplicados por avaliador, ao invés de autoaplicados. Essa inaptidão foi ocasionada, muito provavelmente, em razão da baixa escolaridade amostral (Tabela 5).

Todos esses aspectos peculiares ao contexto desta investigação podem, em princípio, ter concorrido para a flagrante falta de correlação entre os resultados quantitativos da avaliação de isquemia objetiva e os da avaliação dos efeitos do tratamento sobre a subjetividade dos pacientes. Isto torna mandatória fase complementar desta investigação, incluindo-se avaliação de efeito placebo, no sentido de se dirimir ou excluir a participação deste componente potencial dos atuais resultados.

5.7. Implicações clínicas

A elevada parcela de pacientes que apresentam defeitos perfusionais em diferentes estágios da CCDC, bem como a manifesta correlação da evolução desses defeitos, de inicialmente isquêmicos (transitórios, apenas durante o estresse) para irreversíveis (inclusive em repouso) e destes (supostamente devidos a fibrose) em fixos, e também a associação destas últimas anormalidades com deterioração da função ventricular, reforça o papel da isquemia microvascular na gênese e na intensificação do dano miocárdico. Além disso, com esta teoria patogênica propõe-se que a dor torácica acusada por muitos desses pacientes tenha origem isquêmica ao nível microvascular, em decorrência de fenômenos inflamatórios causados pela persistência parasitária e conseqüente miocardite crônica multifocal da DC. Assim, o tratamento prolongado com AAS e verapamil, verificados seus efeitos benéficos neste trabalho, ocasionando atenuação sintomática e redução objetiva dos distúrbios perfusionais - ainda que esses efeitos não tenham se correlacionado de forma nítida nesta investigação - pode ser considerado, a partir de agora, alternativa terapêutica promissora no contexto de se melhorar a qualidade de vida dos pacientes, e,

potencialmente, controlar esse mecanismo patogênico e, conseqüentemente, conter a progressão da CCDC. De fato, a combinação desses fármacos, largamente utilizados na prática clínica de outros contextos além de se associar a redução da isquemia microvascular e a melhora do sintoma anginoso e qualidade de vida, mostrou-se de baixo custo e segura, visto que não houve necessidade de excluir pacientes ou mesmo suspender o uso de medicações por efeitos colaterais ou reações adversas durante participação no protocolo desta pesquisa.

No entanto, novos estudos são necessários para avaliar a relação entre redução de isquemia microvascular relacionada à CCDC e progressão da disfunção ventricular esquerda e seu impacto clínico a longo prazo.

Mas é animador considerar que, no contexto de um projeto temático amplo, recentemente aprovado pela FAPESP (coordenação: Prof. Dr. J. Antonio Marin Neto) para o desenvolvimento de investigações sobre aspectos etiopatogênicos, fisiopatológicos e terapêuticos na DC, dois subprojetos representam continuidade natural da linha de pesquisa em que se insere esta tese.

O primeiro deles testará a hipótese de que o distúrbio contrátil regional identificável em pacientes com CCDC na fase intermediária de sua evolução possa decorrer da presença de isquemia miocárdica, e seja passível de recuperação mediante tratamento prolongado com vasodilatador da microcirculação, caracterizando-se o fenômeno de “hibernação miocárdica” na CCDC e, possivelmente, alterando-se de forma benéfica a história natural da doença. Para isso, delineou-se o objetivo do subprojeto como investigar em pacientes portadores de CCDC em fase intermediária de comprometimento miocárdico: 1. A presença e a extensão de miocárdio viável, demonstrado por captação miocárdica de ^{18}F -FDG na tomografia de emissão de pósitrons (FDG-PET) em regiões gravemente discinérgicas do VE exibindo também alterações de perfusão miocárdica em estresse e/ou repouso. 2. A potencial reversibilidade da disfunção contrátil regional das áreas viáveis e hipoperfundidas mediante emprego prolongado de medicação vasodilatadora da microcirculação coronária e com ação inibidora da ativação plaquetária, o dipiridamol.

O segundo subprojeto prevê que em modelo experimental de CCDC no hamster sírio serão avaliados os efeitos da administração prolongada do inibidor da PDE-5, tadalafila, sobre a perfusão miocárdica e a função sistólica ventricular mediante emprego de métodos de imagem in vivo. Além disso, analisar a eventual reversão dos defeitos perfusionais miocárdicos com a progressão da disfunção sistólica ventricular

esquerda. Adicionalmente, investigar a correlação entre as anormalidades detectadas in vivo dos parâmetros de perfusão com as alterações histopatológicas, de fibrose e inflamação, nesse modelo experimental.

5.8. Limitações do estudo

Indubitavelmente, a maior limitação deste estudo é a impossibilidade de se comparar os resultados obtidos com grupo controle utilizando placebo. Ou, alternativamente, com resultados avaliando o efeito placebo em comparação com os obtidos em um mesmo grupo de pacientes durante fase de tratamento ativo.

Para essa ausência, nesta tese, de fase ou grupo em que se focalizasse os efeitos de placebos do tratamento ativo aqui investigado, contribuíram dois fatores fundamentais. O primeiro, decorrente diretamente do penosamente prolongado período de recrutamento dos pacientes que se amoldassem aos rígidos critérios de inclusão e exclusão. O segundo, derivou de restrição de tempo hábil para que esta pesquisa pudesse comportar estudo complementar com placebo do tratamento ativo. Embora isso tenha sido planejado no âmbito desta investigação prospectiva, a carência de tempo hábil, circunscrito às normas regulamentares do sistema de pós-graduação em que esta tese se inseriu, permitiu o recrutamento de apenas 04 pacientes, número insuficiente, no momento, para amparar análise estatística adequada. Mas esta investigação ainda será complementada por esses estudos.

Os defeitos perfusionais transitórios encontrados em pacientes com coronariopatia em nível subepicárdico são geralmente localizados e restritos, ao território da artéria obstruída; além disso, o grau de hipoperfusão miocárdica costuma ser bastante elevado, tornando os defeitos muito nítidos. Em contraste, na CCDC os territórios de defeito perfusional são variáveis em localização, espalhados em segmentos não contíguos e sem delimitação nítida ao território irrigado por cada coronária, e são usualmente de pequena intensidade. Em consequência, a avaliação desses defeitos de hipoperfusão miocárdica na CCDC torna-se bastante difícil, reforçando mais uma vez a necessidade de estudo complementar de efeitos ligados a placebo.

Ainda como limitação deste estudo, carece-se de informações sobre a variabilidade inter e intraobservador relativamente aos escores que quantificam a intensidade e extensão de hipoperfusão miocárdica, como os utilizados nesta

pesquisa. Essa deficiência não tem sido reconhecida por estudos empregando estes métodos, na DC ou em outras entidades nosológicas, e persiste a despeito de a linha de investigação a que se ligam esses estudos permanecer bastante ativa durante os vários anos recentes.

Resultados positivos foram demonstrados com o tratamento com inibidor da ativação plaquetária e vasodilatador, quando avaliadas a redução objetiva dos defeitos perfusionais reversíveis e a melhora nos escores QAS e EQ-5D, contudo com fraca correlação entre a variação de SDS e dos valores obtidos nos questionários. A ocorrência de apenas dois pacientes que apresentaram piora do SDS impossibilitou também análise estatística comparativa explorando este aspecto intrigante dos resultados da pesquisa.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Trata-se de estudo inédito que testou o uso combinado de AAS e verapamil como terapêutica da isquemia microvascular em pacientes com CCDC. Esse esquema de tratamento combinando efeitos vasodilatador microvascular e antiplaquetário em pacientes com diagnóstico de isquemia miocárdica microcirculatória de etiologia da DC associou-se a nítida redução dos defeitos perfusionais transitórios (CPM), bem como a melhora da dor torácica e da qualidade de vida. Os resultados desta tese devem ser complementados com novos estudos, com intuito de se robustecer a presente análise pelo teste comparativo com um tratamento à base de placebo, e de se avaliar o significado prognóstico e evolutivo desse tratamento em pacientes com essas mesmas características da amostra populacional incluída nesta investigação.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS¹

- ACQUATELLA, H. et al. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease: Assessment by dobutamine stress echocardiography. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 33, n. 2, p. 522-529, 1999. ISSN 0735-1097. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109798005695> >.
- ALTCLAS, J. et al. Chagas disease in bone marrow transplantation: an approach to preemptive therapy. **Bone Marrow, Transplant**, v. 36, n. 0268-3369 (Print), p. 123-9, 2005. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/1705006> >.
- ANDRADE, J. P. et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 6, p. 434-42, Jun 2011. ISSN 1678-4170. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789345> >.
- ANDRADE, Z. A. et al. Myocardial changes in acute Trypanosoma cruzi infection. Ultrastructural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. **The American Journal of Pathology**, v. 144, n. 6, p. 1403-1411, 1994. ISSN 0002-9440 X 1525-2191. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1887448/> >.
- ARREAZA, N. et al. Radionuclide evaluation of left-ventricular function in chronic Chagas' cardiomyopathy. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 24, n. 7, p. 563-567, 1983/07// 1983. ISSN 0161-5505. Disponível em: < <http://jnm.snmjournals.org/cgi/content/abstract/24/7/563> >.
- BARBOSA, M. M. et al. Early Detection of Left Ventricular Contractility Abnormalities by Two-Dimensional Speckle Tracking Strain in Chagas' Disease. **Echocardiography**, v. 31, n. 5, p. 623-630, 2014. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/echo.12426> >.
- BARROS, M. V. et al. Tissue Doppler imaging enables the identification of diastolic dysfunction of pseudonormal pattern in Chagas' disease. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 14, n. 5, p. 353-9, May 2001. ISSN 0894-7317. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337680> >.
- BERN, C. A. M., S. P. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 5, p. e52-4, Sep 2009. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19640226> >.
- BITTENCOURT, A. L. Chagasic placentitis and congenital transmission of Chagas' disease. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 5, p. 62-67, 1963. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0002888192&partnerID=40&md5=5e240b240a81b34385988b28e590ed05> >.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023)

BONADONNA, G. et al. Verapamil inhibits platelet aggregation by a calcium-independent mechanism. **Thromb Haemost**, v. 56, n. 0340-6245 (Print), p. 308-10, 1986.

BRAZ, L. M.; V., A. N.; OKAY, T. S. Reactivation of Trypanosoma cruzi infection in immunosuppressed patients: contributions for the laboratorial diagnosis standardization. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 50, n. 0036-4665 (Print), p. 65-6, 2008. ISSN 1678-9946.

CAMICI, P. G.; CREA, F. Coronary Microvascular Dysfunction. **N Eng J Med**, v. 356, n. 8, p. 830-840, 2007. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra061889> >.

CARVALHO DE FREITAS, R. et al. Trypanosoma cruzi: Inhibition of infection of human monocytes by aspirin. **Experimental Parasitology**, v. 182, p. 26-33, 2017/11/01/ 2017. ISSN 0014-4894. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014489417300887> >.

CARVALHO, E. E. et al. Pilot study testing the effect of physical training over the myocardial perfusion and quality of life in patients with primary microvascular angina. **J Nucl Cardiol**, v. 22, n. 1, p. 130-7, Feb 2015. ISSN 1532-6551. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080872> >.

CARVALHO, E. E. V. D. **Estudo prospectivo, placebo controlado, testando o efeito do treinamento físico aeróbico em pacientes com angina microvascular** . 2016. 168 Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

CASTRO, R.; KUSCHNIR, E.; SGAMMINI, H. Evaluacion de la performance cardíaca y perfusion miocárdica com radiotrazadores en la cardiopatía chagásica crónica. **Fed Arg Cardiol.**, v. 17, n. 2, p. 226-31. , 1988.

CHAGAS, C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 1, p. 159-218, 1909. ISSN 0074-0276. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761909000200008&nrm=iso >.

CHAGAS, C.; VILLELA, E. Forma cardíaca da Trypanosomíase americana. . **Mem Inst Oswaldo Cruz.**, v. 14, p. 5-61, 1922.

CHANDRA, M. et al. Cardioprotective effects of verapamil on myocardial structure and function in a murine model of chronic Trypanosoma cruzi infection (Brazil Strain): an echocardiographic study. **International Journal for Parasitology**, v. 32, n. 2, p. 207-215, 2002. ISSN 0020-7519. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020751901003204> >.

CHOW, S.-C. et al. Sample Size Calculations in Clinical Research. In: CHOW, S.-C. (Ed.). **Sample Size Calculations in Clinical Research, Third Edition**. third edition. NY, USA: Chapman and Hall/CRC, 2018. p.510. ISBN 9781351727129.

COURA, J. R. A. A., L. L. P. AND WILLCOX J. B. AND PERCY H. Morbidade da doença de Chagas: IV. Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais, Brasil.

Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 80, p. 73-80, 1985. ISSN 0074-0276. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761985000100011&nrm=iso >.

CREA, F.; CAMICI, P. G.; BAIREY MERZ, C. N. Coronary microvascular dysfunction: an update. **European Heart Journal**, v. 35, n. 17, p. 1101-11. 2014. ISSN 0195-668X 1522-9645. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006091/> >.

DIAS, J. C.; KLOETZEL, K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 10, n. 0036-4665 (Print), 1968.

DIAS, J. C. et al. 2 nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49Suppl 1, n. Suppl 1, p. 3-60, Dec 2016. ISSN 1678-9849. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27982292> >.

DIAS, J. C. P. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 22, p. 147-156, 1989. ISSN 0037-8682. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821989000300007&nrm=iso >.

_____. Notas sobre o Trypanosoma cruzi e suas características bio-ecológicas, como agente de enfermidades transmitidas por alimentos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, p. 370-375, 2006. ISSN 0037-8682. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000400010&nrm=iso >.

DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. MG-Brazil: Editore Fiocruz, 1997. 486 ISBN 9788575412435.

EUROQOL. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. n. 0168-8510 (Print), 1990.

FACTOR, S. M. et al. Abnormalities of the coronary microcirculation in acute murine Chagas' disease. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 34, n. 2, p. 246-253, 1985. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0021857484&doi=10.4269%2fajtmh.1985.34.246&partnerID=40&md5=2b688967ed3976767af26e2306de8683> >.

FEIT, A. A. E.-S., N. AND KOROSTOFF, S. Chagas' disease masquerading as coronary artery disease. **Arch Intern Med**, n. 0003-9926 (Print), p. 144-5, 1983.

FERRANS, V. J. et al. Basement membrane thickening in cardiac myocytes and capillaries in chronic Chagas' disease. **American Journal of Cardiology**, v. 61, n. 13, p. 1137-1140, 1988. ISSN 0002-9149. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90148-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(88)90148-8) >.

FERREIRA, C. et al. Coronariografia post mortem na cardite chagásica crônica: correlação anátomo-radiológica. **Arq Bras Cardiol**, v. 34, n. 2, p. 81-6, 1980.

FERREIRA, V. et al. Does Trypanosoma cruzi calreticulin modulate the complement system and angiogenesis? , n. 1471-4922 (Print), 2005.

FORD, T. J. A.-O. H. O. O. O. O.; CORCORAN, D.; BERRY, C. A.-O. H. O. O. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. **Heart**, v. 104, p. 284-292, 2017.

GADIOLI, L. P. et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy : Chagas disease, denervation and arrhythmia. **J Nucl Cardiol**, v. 25, n. 1, p. 75-83, Feb 2018. ISSN 1532-6551. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27381340> >.

GASCON, J. A. B., C. AND PINAZO, M. J. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. **Acta Trop**, v. 115, n. 1-2, p. 22-7, 2010 Jul-Aug 2010. ISSN 1873-6254. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19646412> >.

HAGAR, J. M.; RAHIMTOOLA, S. H. Chagas' heart disease in the United States. **N Engl J Med**, v. 325, n. 11, p. 763-8, Sep 1991. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1870649> >.

HAGAR, J. M. A. R., S. H. Chagas' heart disease in the United States. **N Engl J Med**, v. 325, n. 11, p. 763-8, Sep 1991. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1870649> >.

HAMMERMEISTER, K. E. et al. Left ventricular wall motion in patients with Chagas's disease. **British Heart Journal**, v. 51, n. 1, p. 70-76, 1984. ISSN 0007-0769. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC482318/> >.

HANGAI-HOGER, N. et al. Microvascular oxygen delivery and consumption following treatment with verapamil. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 288, n. 4, p. H1515-H1520, 2005. Disponível em: < <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpheart.00955.2004> >.

HIDEKO TATAKIHARA, V. L. et al. Effects of cyclooxygenase inhibitors on parasite burden, anemia and oxidative stress in murine Trypanosoma cruzi infection. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 52, n. 1, p. 47-58, 2007. ISSN 0928-8244. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00340.x> >.

HIGUCHI, M. et al. Severe arteriolar dilatation and ischemic lesions in chronic Chagas' cardiopathy: a 3D confocal laser microscopic study. **J Am Coll Cardiol**, v. 31, p. 382, 1998.

HIGUCHI, M. L. et al. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. n. 1468-201X (Electronic), 1999.

HISS, F. C. et al. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 2, n. 2, p. 164-72, Feb 2009. ISSN 1876-7591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19356551> >.

HOTEZ, P. J. et al. Control of neglected tropical diseases. **N Engl J Med**, v. 357, n. 10, p. 1018-27, Sep 2007. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804846> >.

IANNI, B. M. et al. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. **Arq Bras Cardiol**, v. 77, n. 1, p. 59-62, Jul 2001. ISSN 0066-782. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11500748> >.

KIMBLE, L. P. et al. The Seattle Angina Questionnaire: Reliability and Validity in Women With Chronic Stable Angina. **Heart disease (Hagerstown, Md.)**, v. 4, n. 4, p. 206-211, Jul-Aug 2002. ISSN 1521-737X/1533-3973. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322389/> >.

KIND, P. et al. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. **BMJ**, v. 316, n. 7133, p. 736-41, Mar 1998. ISSN 0959-8138. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9529408> >.

KUSCHNIR, E. et al. Valoración de flujo miocárdico con Rb 86, en pacientes con cardiopatía chagásica, con insuficiencia coronaria y en controles normales. Parte 1: Estudios basales. **Arq Bras Cardiol.** , v. 27, p. 187-96. , 1974a.

_____. Valoración de flujo miocárdico con Rb 86, en pacientes con cardiopatía chagásica, con insuficiencia coronaria y en controles normales. Parte 2: Respuesta al ejercicio y a la cardiotonificación aguda. **Arq Bras Cardiol.**, v. 27, p. 721-32, 1974b.

_____. Chronic Chagas' cardiomyopathy: effects of dipyridamole on ventricular dynamics. **Arq Bras Cardiol**, v. 41, n. 5, p. 373-8, Nov 1983. ISSN 0066-782X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6675631> >.

KÖBERLE, F. Cardiopatía chagásica. **O hospital**, v. 53, n. 3, p. 311-346, 1958.

LANG, R. M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v. 16, n. 3, p. 233-70, Mar 2015. ISSN 2047-2412. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25712077> >.

LANZA, G. A.; CREA, F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. **Circulation**, v. 121, n. 21, p. 2317-25, Jun 2010. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516386> >.

LANZA, G. A. et al. Primary Stable Microvascular Angina: A Long-Term Clinical Follow-Up Study. **Circulation**, v. 135, n. 20, p. 1982-1984, May 2017. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28507253> >.

LARANJA, F. S. et al. Chagas' Disease. **A Clinical, Epidemiologic, and Pathologic Study**, v. 14, n. 6, p. 1035-1060, 1956. Disponível em: < <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/14/6/1035.full.pdf> >.

LEE, B. Y. et al. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. **Lancet Infect Dis**, v. 13, n. 4, p. 342-8, Apr 2013. ISSN 1474-4457. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395248> >.

LI, L.-X. et al. Comparative study of 201Tl-scintigraphic image and myocardial pathologic findings in patients with dilated cardiomyopathy. **Annals of Nuclear Medicine**, v. 10, n. 3, p. 307-314, 1996. ISSN 1864-6433. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/BF03164737> >.

LIBBY, P. A. A., J. AND PEREIRA, M. E. A neuraminidase from *Trypanosoma cruzi* removes sialic acid from the surface of mammalian myocardial and endothelial cells. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 77, n. 1, p. 127-135, 01/01/ 1986. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://doi.org/10.1172/JCI112266> >.

LIKOFF, W.; SEGAL, B. L.; KASPARIAN, H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. n. 0028-4793 (Print), 1967.

LONIEN, S. C. H. et al. Response to *Trypanosoma cruzi* by Human Blood Cells Enriched with Dendritic Cells Is Controlled by Cyclooxygenase-2 Pathway. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 2020. 2017. ISSN 1664-302X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5660982/> >.

MACEDO, L. G. D. R. et al. Base racional e plano de estudo prospectivo para avaliar o efeito de terapêutica antiplaquetária e vasodilatadora microcirculatória em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e distúrbios microvasculares coronários. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 20, p. 82-88, 2012. ISSN 2179-8397. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2179-83972012000100016&nrm=iso >.

MALACHIAS, M. et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 3 - Clinical and Complementary Assessment. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. 14-17, 2016. ISSN 0066-782X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016004800014&nrm=iso >.

MALVEZI, A. D. et al. Aspirin Modulates Innate Inflammatory Response and Inhibits the Entry of *Trypanosoma cruzi* in Mouse Peritoneal Macrophages. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, p. 580919. 2014. ISSN 0962-9351x1466-1861. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089847/> >.

MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109-23, Mar 2007. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339569> >.

_____. Chagas heart disease: clinical manifestations and diagnosis. In: LEON, S. e BARON, E. (Ed.). **UpToDate**, 2018.

_____. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. **Am J Cardiol**, v. 69, n. 8, p. 780-4, Mar 1992. ISSN 0002-9149. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1546653> >.

_____. Radionuclide angiographic evidence for early predominant right ventricular involvement in patients with Chagas' disease. **Can J Cardiol**, v. 4, p. 231-6, 1988.

_____. Chagas heart disease. In: YUSUF, S.;CAIRNS, J. A., *et al* (Ed.). **Evidence-based cardiology**. 3 nd. New York: Wiley Blackwell, 2010. p.823-41.

_____. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. **Sao Paulo Med J**, v. 113, n. 2, p. 826-34, 1995 Mar-Apr 1995. ISSN 1516-3180. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8650483> >.

MARIN-NETO, J. A.; SIMÕES, M. V.; RASSI JUNIOR, A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 46, n. 5, p. 536-41, 2013 Sep-Oct 2013. ISSN 1678-9849. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904079> >.

MARIN-NETO, J. A. et al. Radionuclide angiocardigraphic evaluation of the effect of isosorbide dinitrate in patients with Chagas' disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 51, n. 5, p. 367-71, Nov 1988. ISSN 0066-782X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3151236> >.

MARTINS-MELO, F. R. et al. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 6, p. e0006559, 06 2018. ISSN 1935-2735. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29864133> >.

_____. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Acta Trop**, v. 130, p. 167-74, Feb 2013. ISSN 1873-6254. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139912> >.

_____. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000-2011. **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 2, p. 103-10, Feb 2016. ISSN 1564-0604. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908960> >.

MELLO DE OLIVEIRA, J. A. Observações sobre a histoquímica de algumas enzimas do miocárdio na fase crônica da infecção experimental pelo *Trypanosoma cruzi*, Chagas, 1909, em ratos Wistar. **Rev Goiana Med.**, v. 26, n. 1, p.:1-65., 1976.

_____. Heart aneurysm in Chagas' disease. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 40, n. 5, p. 301-7, 1998 Sep-Oct 1998. ISSN 0036-4665. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10030075> >.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, S. D. V. E. S. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. Brasil, v. 46, n. 21, p. 1-9, 2015. ISSN 2358-9450. Disponível em: < <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas/publicacoes> >.

MIRANDA, C. H. et al. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. **J Nucl Med**, v. 52, n. 4, p. 504-10, Apr 2011. ISSN 1535-5667. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441532> >.

MOLINA-BERRIOS, A. et al. Protective role of acetylsalicylic acid in experimental Trypanosoma cruzi infection: evidence of a 15-epi-lipoxin A(4)-mediated effect. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. Apr 18, n. 1935-2735 (Electronic), p. e2173, 2013.

MOLINA-BERRÍOS, A. et al. Protection of vascular endothelium by aspirin in a murine model of chronic Chagas' disease. **Parasitology Research**, v. 112, n. 7, p. 2731-2739, 2013/07/01 2013. ISSN 1432-1955. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3444-x> >.

MORILLO, C. A. et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. **N Engl J Med**, v. 373, n. 14, p. 1295-306, 10 2015. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323937> >.

MORRIS, S. A. et al. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. n. 0009-7322 (Print), 1990.

_____. Verapamil ameliorates clinical, pathologic and biochemical manifestations of experimental chagasic cardiomyopathy in mice. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 14, n. 3, p. 782-789, 1989. Disponível em: < <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0024460544&doi=10.1016%2f0735-1097%2889%2990126-5&partnerID=40&md5=6b4119b1704994947b122c2b19c03ecf> >.

MUKHERJEE, S. et al. Aspirin treatment of mice infected with Trypanosoma cruzi and implications for the pathogenesis of Chagas disease. n. 1932-6203 (Electronic), 2011.

NUNES, M. C. et al. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. **J Am Coll Cardiol**, v. 62, n. 9, p. 767-76, Aug 2013. ISSN 1558-3597. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770163> >.

OLIVEIRA, L. et al. Myocardial perfusion disturbance precede LV systolic dysfunction in experimental model of chronic Chagas cardiomyopathy. **Eur. J. Heart Fail**, v. 20, n. S1, p. 150, 2018.

OLIVEIRA, L. F. et al. Histopathological Correlates of Global and Segmental Left Ventricular Systolic Dysfunction in Experimental Chronic Chagas Cardiomyopathy. **J Am Heart Assoc**, v. 5, n. 1, Jan 2016. ISSN 2047-9980. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26796255> >.

ONG, P. et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. **Int. J. Cardiol**, v. 250, n. (2018), p. 16-20, 2018.

PATEL, M. R. et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. **The New England journal of medicine**, v. 362, n. 10, p. 886-895, 2010. ISSN 0028-4793 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920593/> >.

PAVÃO, M. L. R. C. et al. Long-term follow-up of Chagas heart disease patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 41, n. 6, p. 583-588, Jun 2018. ISSN 1540-8159. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29578582> >.

PAZIN-FILHO, A. et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 39, n. 4, p. 483-487, 2006. ISSN 0100-879X.

PETKOVA, S. B. et al. The role of endothelin in the pathogenesis of Chagas' disease. **Int J Parasitol**, v. 31, n. 5-6, p. 499-511, May 2001. ISSN 0020-7519. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11334935> >.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **Lancet**, n. 1473-3099 (Print), 2001.

PRATA, A.; LOPES, E. R.; CHAPADEIRO, E. Characteristics of unexpected sudden death in Chagas disease. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 19, n. 0037-8682 (Print), 1986.

RABELO, D. R. et al. Impaired Coronary Flow Reserve in Patients with Indeterminate Form of Chagas' Disease. **Echocardiography**, v. 31, n. 1, p. 67-73, 2014. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/echo.12364> >.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 8 th. Elsevier Brasil, 2015. ISBN 8535265007.

RASSI, A.; LITTLE, W. C. Chagas' heart disease. **Clin Cardiol**, v. 23, n. 12, p. 883-9, 2000. ISSN 0160-9289. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11129673> >.

RASSI, A. A. R. J., A. AND RASSI G.G. Fase aguda. In: BRENER Z., A. Z., BARRAL-NETTO M. (Ed.). **Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas**. 2 nd. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.231-45. (Fase aguda).

RASSI JR, A.; MARIN NETO, J. A.; RASSI, A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, p. 224-235, 2017. ISSN 0074-0276. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762017000300224&nrm=iso >.

RASSI JR, A.; MARIN-NETO, J. A.; RASSI, A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388-402, Apr 2010. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399979> >.

RASSI JR, A.; RASSI, A. Predicting prognosis in patients with Chagas disease: why are the results of various studies so different? **Int J Cardiol**, v. 145, n. 1, p. 64-5; author reply 66-7, Nov 2010. ISSN 1874-1754. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428129> >.

RASSI JR, A. et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**, v. 355, n. 8, p. 799-808, Aug 2006. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16928995> >.

RASSI JR, A.; RASSI, A.; RASSI S, G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1101-8, Mar 2007. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339568> >.

ROJAS, L. Z. et al. Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 6, e0006567, 2018. Disponível em: < <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006567> >.

ROMAÑA, C. Comprobación de formas agudas de trypanosomiasis americana en el Chaco Austral y Santafesino. **MEPRA**, Argentina, v. 14, p. 21-24, 1934.

ROSSI, M. A. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. **Am Heart J**, v. 120, n. 1, p. 233-6, Jul 1990. ISSN 0002-8703. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2113762> >.

_____. Aortic endothelial cell changes in the acute septicemic phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection in rats: scanning and transmission electron microscopic study. n. 0002-9637 (Print), 1997.

_____. Connective tissue skeleton in the normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasic myocarditis. **Med Sci Monit.**, v. Jul-Aug;7, n. 4, p. 820-32., 2001.

ROSSI, M. A.; CAROBREZ, S. G. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice: histochemical evidence of hypoxic changes in the myocardium. **British journal of experimental pathology**, v. 66, n. 2, p. 155-160, 1985. ISSN 0007-1021. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2041037/> >.

ROSSI, M. A.; GONCALVES, S.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice. The potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. n. 0002-9440 (Print), 1984.

SANTOS, M. et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. **Med Decis Making**, v. 36, n. 2, p. 253-63, 02 2016. ISSN 1552-681X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492896> >.

SCHMIDT, A. et al. Effects of Trypanocidal Treatment on Echocardiographic Parameters in Chagas Cardiomyopathy and Prognostic Value of Wall Motion Score Index: A BENEFIT Trial Echocardiographic Sub-Study. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. in press, 2018.

SHERIF, F. N. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiogr.**, v. 29, p. 277-314, 2016.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; CARVALHO, N. B. Oral transmission of Chagas disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 1537-6591 (Electronic), p. 845-85, 2012.

SIMÕES, M. V. et al. [Detection of myocardial ischemia in chronic Chagas disease patients with atypic precordial pain by exercise and Holter tests]. **Arq Bras Cardiol**, v. 60, n. 5, p. 315-9, May 1993. ISSN 0066-782X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8311747> >.

_____. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 86, n. 9, p. 975-81, Nov 2000. ISSN 0002-9149. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11053710> >.

SOUSA, A. C. et al. [Systolic and diastolic dysfunction in the indeterminate, digestive and chronic cardiac forms of Chagas' disease]. **Arq Bras Cardiol**, v. 50, n. 5, p. 293-9, May 1988. ISSN 0066-782X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3240108> >.

SPERTUS, J. A. et al. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 25, n. 2, p. 333-341, 1995/02/01/ 1995. ISSN 0735-1097. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735109794003979> >.

TANAKA, D. M. et al. Prolonged dipyridamole administration reduces myocardial perfusion defects in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. **J Nucl Cardiol**, Feb 2018. ISSN 1532-6551. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29392628> >.

TANOWITZ, H. B. et al. Enhanced Platelet Adherence and Aggregation in Chagas' Disease: A Potential Pathogenic Mechanism for Cardiomyopathy. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 43, n. 3, p. 274-281, 1990. Disponível em: < <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1990.43.274> >.

_____. Chagas' disease. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 5, n. 4, p. 400-419, 1992. ISSN 0893-8512x1098-6618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC358257/> >.

_____. Effects of verapamil on acute murine Chagas' disease. **J Parasitol.**, n. 0022-3395 (Print), p. 814-9., 1996.

_____. Effect of verapamil on the development of chronic experimental Chagas' disease. **Am J Trop Med Hyg.**, n. 0002-9637 (Print), p. 643-9., 1989.

TAQUETI, V. R. et al. Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography is Associated with Severely Impaired Coronary Flow Reserve, not Obstructive Disease. **Circulation**, v. 135, n. 6, p. 566-577, 2017. ISSN 0009-7322 1524-4539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5459611/> >.

TERRA, C. H. B. **Investigação de correlação topográfica entre as regiões de "watershed" na árvore arterial coronária e as alterações de perfusão e mobilidade ventricular na cardiopatia chagásica crônica.** Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. 1: 69 p. 2018.

TORRES, C. M. Arteriosclerosis of the fine arterial branches of the myocardium (Chagas' coronaritis) & focal myocytolysis in chronic Chagas' heart disease. n. 0018-5469 (Print), 1958.

TORRES, F. W. et al. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. **Am Heart J**, v. 129, n. 5, p. 995-1001, May 1995. ISSN 0002-8703. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7732990> >.

VAIDIAN, A. K.; WEISS, L. M.; TANOWITZ, H. B. Chagas' disease and AIDS. **Kinetoplastid Biol, Dis**, v. 13, n. 1475-9292 (Print), p. 2, 2004. Disponível em: < <http://www.kinetoplastids.com/content/3/1/2> >.

VIANNA, G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da "Molestia de Carlos Chagas": (Esquizotripanoze humana ou tireoidite parasitária). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 3, p. 276-294, 1911. ISSN 0074-0276. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761911000200004&nrm=iso >.

VILLANO, A.; LANZA, G. A.; CREA, F. Microvascular angina: prevalence, pathophysiology and therapy. **J Cardiovasc Med (Hagerstown)**, v. 19 Suppl 1, p. e36-e39, Feb 2018. ISSN 1558-2035. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29538142> >.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 90, n. 0049-8114 (Print), p. 33-43, 2015. ISSN 0049-8114. Disponível em: < <http://www.who.int/wer> >.

WU, Y.-W. et al. Tl-201 myocardial SPECT in differentiation of ischemic from nonischemic dilated cardiomyopathy in patients with left ventricular dysfunction. **Journal of Nuclear Cardiology**, v. 10, n. 4, p. 369-374, July 01 2003. ISSN 1532-6551. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/S1071-3581\(03\)00456-2](https://doi.org/10.1016/S1071-3581(03)00456-2) >.

APÊNDICES

Tabela 12. Análises estratificadas comparando a presença e ausência de fatores que podem interferir no efeito do tratamento com AAS e verapamil.

Grupos de pacientes	n	Pré	Pós	p
Sem DM	20	4 [3.25-9]	0 [2-4]	0,004
Com DM	6	6 [4.5-8.5]	1.5 [0-5.75]	0,035
Sem obesidade	22	5.5 [4-9.25]	2 [0-4.25]	0,002
Com obesidade	4	3.5 [1.5-7]	0.5 [0-6.25]	0,092
Não tabagista	17	6 [4-9.5]	2 [0-5.5]	0,008
Tabagista prévio ou atual	9	4 [2-6.5]	0 [0-3.5]	0,012
Ausência de HVE	17	4 [2.5-10.5]	2 [0-5]	0,012
Presença de HVE	9	5 [4-7]	1 [0-3.5]	0,012
Amostra sem MCP hipertensiva	25	4 [3,5-9]	2 [0-4,5]	p<0,001
Amostra com MCP hipertensiva	26	4.5 [4-9]	2 [0-4.25]	p<0,001

AAS- ácido acetilsalicílico; DM- Diabetes Mellitus; HVE- hipertrofia de ventrículo esquerdo; MCP- miocardiopatia.

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do projeto no Comissão de Ética em Pesquisa Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (processo HCRP número 8430/2011).



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CÓPIA



Ribeirão Preto, 28 de março de 2012

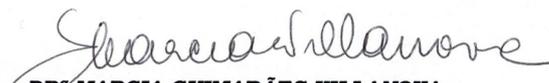
Ofício nº 1145/2012
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 8430/2011

Prezados Senhores,

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 342ª Reunião Ordinária realizada em 26/03/2012, analisou e aprovou: Projeto de Pesquisa, Versão 2.0 de 13 de janeiro de 2012, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Versão 2.0 de 13 de janeiro de 2012, referentes à pesquisa intitulada **“DISTÚRBIOS MICROVASCULARES NA GÊNESE DAS LESÕES MIOCÁRDICAS QUE CONTRIBUEM PARA A PROGRESSIVA DISFUNÇÃO VENTRICULAR NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA. É POSSÍVEL DETER SEU AVANÇO COM TERAPÊUTICA ANTIPLAQUETÁRIA E VASODILATADORA MICROCIRCULATÓRIA? ESTUDO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, CONTROLADO POR PLACEBO”**.

Atenciosamente.


DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
PROF. DR. JOSÉ ANTONIO MARIN-NETO
DR. LEON GUSTAVO DOS REIS MACEDO
Depto. de Clínica Médica – Divisão de Cardiologia

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO B – Inscrição do projeto de pesquisa no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

Folha de Rosto

http://portal2.saude.gov.br/sisnep/folha_rosto.cfm?vcod=439314



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP



FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 439314	
Projeto de Pesquisa Distúrbios microvasculares na gênese das lesões miocárdicas que contribuem para a progressiva disfunção ventricular na cardiopatia chagásica crônica. É possível deter seu avanço com terapêutica antiplaquetária e vasodilatadora microcirculatória? Estudo prospectivo, controlado por placebo.					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Epide.			Grupo Grupo III	Nível Epidemiológico	
Área(s) Temática(s) Especial(s)			Fase Não se Aplica		
Unitermos Distúrbios microvasculares, cardiopatia chagásica crônica, terapêutica antiplaquetária, terapêutica vasodilatadora microcirculatória					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 125	Total Brasil 325	Nº de Sujeitos Total 325	Grupos Especiais		
Placebo SIM	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável José Antonio Marin-Neto		CPF 358.036.658-00	Identidade 3579695		
Área de Especialização CARDIOLOGIA		Maior Titulação PROFESSOR TITULAR	Nacionalidade BRASILEIRA		
Endereço RUA DR. JOÃO GOMES DA ROCHA, 880 APTO-201		Bairro JARDIM IRAJÁ	Cidade RIBEIRÃO PRETO - SP		
Código Postal 14020-550	Telefone 6022599 / 39115380	Fax 6330869	Email MARIN_NETO@YAHOO.COM		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprerei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima					
Data: 15/06/2011					Assinatura
Instituição Proponente					
Nome HCFMRPUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo		CNPJ 56.023.443/0001-52	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Divisão de Cardiologia		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO		
Endereço Campus Universitário de Monte Alegre		Bairro Monte Alegre	Cidade Ribeirão Preto - SP		
Código Postal 14048900	Telefone (16) 602-1000	Fax (16) 633-1144	Email cep@hcr.fmrp.usp.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprerei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: Prof.ª Dr.ª Marisa M. M. Pinhata		Assinatura			
Data: 28/6/2011					
		Vice-Coordenadora da Unidade de Pesquisa Clínica HCFMRP-USP			

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 15/06/2011. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

Voltar

IMPRIMIR

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE 3.0.
(Página 1)



Termo de consentimento livre e esclarecido

ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA

Nome da pesquisa:

Distúrbios microvasculares na gênese das lesões miocárdicas que contribuem para a progressiva disfunção ventricular na cardiopatia chagásica crônica. Efeito da terapêutica antiplaquetária e vasodilatadora microcirculatória. Estudo prospectivo coronariográfico e com cintilografia miocárdica de perfusão.

Pesquisador responsável:

Dr. Rafael Brolio Pavão – CRM/SP: 130.180

Telefone para contato: 16-3602-2599 / 3602-2783

Comitê de Ética em Pesquisa: 16-3602-2228

1. Informações sobre o estudo

O Sr. (a) está com um problema de saúde que é a doença de Chagas e que levou a uma pequena alteração no seu coração que provavelmente é o que dá a dor no peito mesmo com os vasos maiores do coração normais. Essa alteração pode ser em vasos pequenos que nós não conseguimos ver através do cateterismo, e se isto acontecer o coração pode enfraquecer com o tempo. Acredita-se que isto pode acontecer por estes vasos estarem muito contraídos ou fechados por coágulos nesta doença. O objetivo da nossa pesquisa é realizar uma cintilografia, que consiste em injetar uma medicação na veia, que não causa mal ao organismo e então é feito um exame como um raio-x para mostrar se tem alteração nestes pequenos vasos ou não. Se tiver alteração, o Sr (a) receberá duas medicações para tomar, por 90 dias, até o final da pesquisa. Neste momento também será realizada nova cintilografia.

2. Informações sobre a medicação

Serão duas medicações: AAS (ácido acetil salicílico) e Verapamil.

O AAS você já deve conhecer como aspirina infantil, e serve para diminuir a coagulação do sangue por inibir a ligação de uma plaqueta a outra.

O Verapamil (Dilacoron produzido pela empresa Abbott) é uma medicação que pode ser utilizada para dilatar os vasos sanguíneos.

Esses dois são remédios utilizados pelos médicos, há mais de 30 anos, para tratar outros tipos de doenças do coração.

3. Justificativa e objetivos da pesquisa

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE 3.0. (Página 2)



Sabemos que quem tem a doença de Chagas e alteração em pequenos vasos mostrada pela cintilografia tem maior chance de enfraquecimento cardíaco, porém, até agora não foram feitos estudos adequados para ver se é possível evitar isso com medicamentos. Portanto, nosso objetivo é testar uma medicação que dilate os vasos associado a uma medicação que diminua a chance de formar coágulos para ver se teremos melhora da circulação nas regiões já alteradas do coração de quem tem doença de Chagas.

4. Reações adversas descritas

- **AAS:** a principal é o sangramento gastrointestinal que ocorre principalmente em quem tem úlcera gastroduodenal; deve ser evitado em casos suspeitos de dengue.
- **Verapamil:** geralmente é bem tolerado, porém alguns pacientes podem apresentar constipação intestinal, distúrbios gástricos, vertigem, fraqueza, nervosismo, baixa pressão arterial, e dor de cabeça. Raramente tem ocorrido baixa importante da pressão arterial e dos batimentos cardíacos, geralmente após injeção na veia. Todos esses efeitos indesejáveis se reverterem com a suspensão do medicamento.

5. Riscos e benefícios do estudo para os pacientes da pesquisa

Os riscos serão os já citados de efeitos adversos das medicações envolvidas para aqueles que tiverem tomando a medicação verdadeira enquanto a outra metade dos pacientes que tiverem recebendo a medicação não verdadeira não estará correndo qualquer risco. O benefício será a possibilidade de descobrirmos uma forma de reverter as alterações de pequenos vasos do coração de quem tem doença de Chagas e que pode ser o primeiro passo na tentativa de evitarmos o enfraquecimento destes corações.

6. Qual seria sua participação?

Sua participação no projeto seria a permissão de realização de cintilografia cardíaca e caso venha alterada receberá medicamentos para usar por 90 dias e após estes 90 dias será realizada nova cintilografia. Além disso, será realizado eletrocardiograma, Holter de 24h (eletrocardiograma gravado), e coleta de sangue para análise de função do fígado, dos rins, colesterol e glicemia (açúcar no sangue).

Durante sua participação na pesquisa acompanharemos de perto qualquer alteração que possa acontecer.

7. Formas de ressarcimento e indenização: Não haverá recompensa financeira para os pacientes que participarem do estudo. Na eventualidade de que qualquer paciente venha a necessitar de qualquer tratamento e ou medicação relacionados à pesquisa, estes serão fornecidos gratuitamente, sob nossa responsabilidade.

Não há previsão de seguro para cobertura de indenização. Entretanto, em nenhum momento desconsidera-se o direito de se obter indenização por eventuais danos que julgar necessário.

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE 3.0.
(Página 3)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ abaixo assinado (a), tendo sido devidamente esclarecido (a) sobre todas as condições que constam no documento “ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA”, de que trata o Projeto de Pesquisa intitulado **Distúrbios microvasculares na gênese das lesões miocárdicas que contribuem** para a progressiva disfunção ventricular na cardiopatia chagásica crônica. Efeito da terapêutica antiplaquetária e vasodilatadora microcirculatória. Estudo prospectivo coronariográfico e com cintilografia miocárdica de perfusão”.

que tem como pesquisador responsável o Sr. Rafael Brolio Pavão, especialmente no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetido (a), aos riscos e aos benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à forma de indenização por danos decorrentes da pesquisa, declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram assegurados, a seguir relacionados:

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que serei submetido(a);
2. A liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento;
3. A segurança de que não serei identificado(a) e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada a minha privacidade;
4. O compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando;
5. O compromisso de que serei devidamente acompanhado(a) e assistido(a) durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE 3.0.
(Página 4)



Declaro ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Assinatura do Participante _____ Data: ____/____/____
DD/ MM/ AA

Nome do Participante _____
* Assinatura do Representante Legalmente Aceito _____ Data: ____/____/____
DD/ MM/ AA

* Nome do Representante Legalmente Aceito _____
* Assinatura da testemunha _____ Data: ____/____/____
DD/ MM/ AA

_____ *No
me da Testemunha
Assinatura da Pessoa que Aplicou o Termo de Consentimento _____ Data: ____/____/____
DD/ MM/ AA

Nome da Pessoa que Realizou o Consentimento

ANEXO D – EQ-5D-3L aplicado aos pacientes.



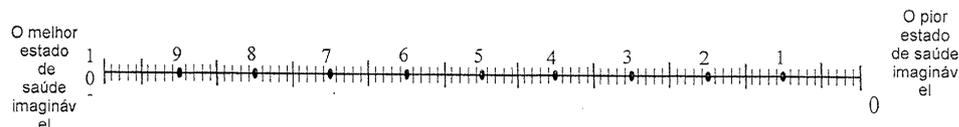
EQ-5D

Formulário para Avaliação de Qualidade de Vida

Escolhendo uma das alternativas de cada pergunta abaixo, indique qual resposta melhor descreve seu estado de saúde hoje:

Mobilidade Qual estado descreve melhor seu estado de saúde hoje?	1 Não tenho problemas em andar 2 Tenho alguns problemas em andar 3 Estou limitado a ficar na cama.	<input type="checkbox"/>
Auto-cuidado Qual estado descreve melhor seu estado de saúde hoje?	1 Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais 2 Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir 3 Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho (a)	<input type="checkbox"/>
Atividades usuais (trabalho, trabalho domiciliar, estudo, atividades de lazer) Qual estado descreve melhor seu estado de saúde hoje?	1 Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais 2 Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais 3 Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais	<input type="checkbox"/>
Dor / Desconforto Qual estado descreve melhor seu estado de saúde hoje?	1 Não tenho dores ou mal estar 2 Tenho dores ou mal estar moderados 3 Tenho dores ou mal estar extremos	<input type="checkbox"/>
Ansiedade / Depressão Qual estado descreve melhor seu estado de saúde hoje?	1 Não estou ansioso(a) ou deprimido(a) 2 Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a) 3 Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a).	<input type="checkbox"/>

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0. Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.



ANEXO E – Questionário de Angina de Seattle (QAS) aplicado aos pacientes.
(Página 1).

Questionário de Angina de Seattle

Nome: _____ Reg.: _____

Avaliação:

Pré-tratamento	Retorno 3 meses/ pós-tratamento

1 – Em relação à lista de atividades abaixo, qual a sua limitação em realizá-las devido a dor no peito, desconforto no peito ou angina durante as últimas 4 semanas?

ATIVIDADES	MUITO LIMITADO	MODERADAMENTE LIMITADO	POUCO LIMITADO	MUITO POUCO LIMITADO	SEM LIMITAÇÃO	NÃO REALIZA POR OUTROS MOTIVOS
Vestir-se						
Caminhar dentro de casa ou no plano						
Tomar banho						
Subir uma ladeira ou um lance de escadas sem parar						
Varrer, limpar um cômodo da casa ou carregar compras						
Caminhar mais de um quarteirão em passo rápido						
Correr ou trotar						
Mover ou carregar objetos pesados (móveis, crianças)						
Praticar esportes extenuantes						

2 – Comparado a 4 semanas atrás, com que frequência sente dor no peito, desconforto no peito ou angina realizando seu esforço máximo?

Muito mais freqüente	Pouco mais freqüente	Sem mudança	Pouco menos freqüente	Muito menos freqüente

ANEXO E – Questionário de Angina de Seattle (QAS) aplicado aos pacientes.
(Página 2).

3 – Durante as últimas 4 semanas, em média, quantas vezes sentiu dor no peito, desconforto no peito ou angina?

4 ou mais vezes ao dia	1 a 3 vezes ao dia	3 ou mais vezes por semana, mas não todos os dias	1 a 2 vezes por semana	Menos que 1 vez por semana	Nenhuma vez nas últimas 4 semanas

4 – Durante as últimas 4 semanas, em média, quantas vezes precisou tomar ou colocar debaixo da língua Isordil ou Sustrate (comprimidos de nitrato) por dor no peito, desconforto no peito ou angina?

4 ou mais vezes ao dia	1 a 3 vezes ao dia	3 ou mais vezes por semana, mas não todos os dias	1 a 2 vezes por semana	Menos que 1 vez por semana	Nenhuma vez nas últimas 4 semanas

5 – Quanto o(a) senhor(a) fica incomodado com o fato de ter que tomar remédios prescritos por dor no peito, desconforto no peito ou angina?

Muito	Médio	Pouco	Muito pouco	Não me incomoda	Meu médico não prescreveu remédios

6 – Qual a satisfação do(a) senhor(a) em relação a que todo o possível está sendo feito para tratar seus sintomas de dor no peito, desconforto no peito ou angina?

Nem um pouco satisfeito	Muito insatisfeito	Pouco satisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito

7 – Qual a satisfação do(a) senhor(a) em relação às orientações dadas pelo médico(a) sobre seus sintomas de dor no peito, desconforto no peito ou angina?

Nem um pouco satisfeito	Muito insatisfeito	Pouco satisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito

8 – No geral, qual a satisfação do(a) senhor(a) em relação ao tratamento para seus sintomas de dor no peito, desconforto no peito ou angina?

Nem um pouco satisfeito	Muito insatisfeito	Pouco satisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito

ANEXO E – Questionário de Angina de Seattle (QAS) aplicado aos pacientes.
(Página 3).

9 – Durante as últimas 4 semanas, quanto seus sintomas de dor no peito, desconforto no peito ou angina interferiram no seu dia-a-dia?

Limitaram muito meu dia-a-dia	Limitaram moderadamente meu dia-a-dia	Limitaram pouco meu dia-a-dia	Limitaram muito pouco meu dia-a-dia	Não me limitaram

10 – Se o(a) senhor(a) tivesse que passar o resto da sua vida com seus sintomas de dor no peito, desconforto no peito ou angina do jeito que estão agora, como se sentiria?

Nem um pouco satisfeito	Muito insatisfeito	Pouco satisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito

11 – Com que freqüência o(a) senhor(a) se preocupa sobre a possibilidade de sofrer um infarto ou morrer de repente?

Não paro de me preocupar com isso	Freqüentemente me preocupo	Ocasionalmente me preocupo	Raramente me preocupo	Nunca penso sobre isso