

Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

MAYARA DA COSTA CHAMBELA

TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E ATENÇÃO
FARMACÊUTICA NA AVALIAÇÃO E TERAPIA DE
PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR DOENÇA
DE CHAGAS CRÔNICA

Rio de Janeiro
2017

MAYARA DA COSTA CHAMBELA

TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E ATENÇÃO
FARMACÊUTICA NA AVALIAÇÃO E TERAPIA DE
PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR DOENÇA
DE CHAGAS CRÔNICA.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz para a obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadores:

Prof. Dr. Roberto Magalhães Saraiva
Prof. Dr. Gilberto Marcelo Sperandio da
Silva

Rio de Janeiro
2017

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

C442 Chambela, Mayara da Costa

Teste de caminhada de seis minutos e atenção farmacêutica na avaliação e terapia de portadores de insuficiência cardíaca por Doença de Chagas crônica / Mayara da Costa Chambela. – Rio de Janeiro, 2017. xiii, 75 f. : il. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2017. Bibliografia: f. 66-73

1. Doença de Chagas. 2. Teste de caminhada de 6 minutos. 3. Atenção farmacêutica. 4. Peptídeo natriurético cerebral. 5. Qualidade de vida. 6. Insuficiência cardíaca. I. Título.

CDD 616.9363

MAYARA DA COSTA CHAMBELA

TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E ATENÇÃO
FARMACÊUTICA NA AVALIAÇÃO E TERAPIA DE
PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR DOENÇA
DE CHAGAS CRÔNICA.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz para a obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadores: Prof. Dr. Roberto Magalhães Saraiva

Prof. Dr. Gilberto Marcelo Sperandio da Silva

Aprovada em: / /

BANCA EXAMINADORA

Dr. Sérgio Salles Xavier (Membro titular)
Instituto Nacional de Infectologia (INI-FIOCRUZ)

Dr. Henrique Horta Veloso (Membro titular)
Instituto Nacional de Infectologia (INI-FIOCRUZ)

Dra. Lusiele Guaraldo (Membro titular)
Instituto Nacional de Infectologia (INI-FIOCRUZ)

Dr. Manoel Marques Evangelista de Oliveira (Membro titular)
Instituto Nacional de Infectologia (INI-FIOCRUZ)

Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes (Membro titular)
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Dr. Marcelo Teixeira de Holanda (Membro suplente)
Instituto Nacional de Infectologia (INI-FIOCRUZ)

Aos meus pais por todo apoio.

Ao meu marido pelo incentivo constante.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois Ele é a base de tudo.

Aos professores Dr. Roberto Magalhães Saraiva e Dr. Gilberto Marcelo Sperandio da Silva, que me possibilitaram o conhecimento mais profundo da pesquisa, pela orientação, pelo grande estímulo recebido durante todo o trabalho, pela amizade, e principalmente pela oportunidade.

Aos médicos do laboratório de pesquisa clínica em doença de Chagas pela generosa contribuição ao projeto de pesquisa.

Ao Chefe do Laboratório Dr. Mauro Felipe Felix Mediano por todo apoio durante a execução do projeto.

Aos demais Profissionais do Laboratório de Pesquisa Clínica em doença de Chagas, que em todos os momentos foram a força e o alicerce dos trabalhos. Agradeço ao profissionalismo, dedicação, envolvimento e preocupação de todos.

Ao Luciano Oliveira, pelo apoio na obtenção das amostras.

Às amigas do Laboratório de Pesquisa Clínica em doença de Chagas Fernanda Martins, Érika Maciel e Verônica Mendes pelo companheirismo de todas as horas.

À minha mãe, minha amiga, por estar sempre ao meu lado, e me ensinar a seguir sempre em frente e nunca desistir.

Ao meu pai, por me proporcionar esse sonho.

Ao meu marido que me incentivou durante toda a condução do projeto de doutorado, compreendendo os momentos de estresse.

Ao meu irmão, cunhada e sobrinha pelo apoio e carinho.

À toda minha família, que é o alicerce da minha vida.

Aos pacientes participantes deste estudo, pela disponibilidade e contribuição.

A todos que, direta ou indiretamente, participaram da realização deste trabalho.

E, desde já, aos membros da banca examinadora pela avaliação e pelas sugestões feitas com o intuito de melhorar o conteúdo desta tese.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”.

(Charles Chaplin)

CHAMBELA, M C. **Teste de caminhada de seis minutos e atenção farmacêutica na avaliação e terapia de portadores de insuficiência cardíaca por doença de Chagas crônica**. Rio de Janeiro, 2017. 75f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infeciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

A doença de Chagas afeta de 6 a 7 milhões de pessoas e a maioria desses pacientes é acompanhada em serviços de saúde com recursos limitados. Porém, é possível o uso de tecnologias simples tanto para a avaliação quanto para a otimização do tratamento clínico permitindo melhorar a qualidade de vida de pacientes com doença de Chagas e insuficiência cardíaca (IC). Este estudo teve como objetivo avaliar novas ferramentas para serviços de saúde em área endêmica ou de atenção primária na avaliação e terapia de pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Primeiramente, avaliamos a segurança e a viabilidade do teste de caminhada de seis minutos (TC6M) em população de pacientes com doença de Chagas complicada por IC. Depois avaliamos a capacidade da Atenção Farmacêutica (AF) em promover a melhora da qualidade de vida destes pacientes por meio de ensaio clínico randomizado. Na avaliação do TC6M, quarenta pacientes adultos (19 homens; 60 ± 12 anos) com doença de Chagas e IC foram incluídos neste estudo transversal. O TC6M foi realizado seguindo diretrizes internacionais. A classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA), níveis séricos de peptídeo natriurético cerebral (BNP), parâmetros ecocardiográficos e qualidade de vida (questionários SF-36 e MLHFQ) foram determinados e correlacionados com a distância percorrida no TC6M. A fração de ejeção média do Ventrículo Esquerdo (VE) foi de $35 \pm 12\%$. Somente dois pacientes (5%) interromperam a caminhada antes dos 6 minutos. Não houve eventos cardíacos durante o teste. A distância média percorrida foi de 337 ± 105 metros. A distância percorrida apresentou correlação negativa com o BNP ($r = -0,37$; $p = 0,02$), a pontuação do teste de qualidade de vida MLHFQ ($r = -0,54$; $p = 0,002$), a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) ($r = -0,42$; $p = 0,02$) e o grau de disfunção diastólica ($r = -0,36$; $p = 0,03$) e insuficiência mitral ($r = -0,53$; $p = 0,0006$) e apresentou correlação positiva com vários domínios do questionário de qualidade de vida SF-36. No ensaio clínico, foram randomizados 81 pacientes, 41 no grupo controle e 40 no grupo intervenção. A média de idade desses pacientes foi de 61 ± 11 anos. As pontuações de 6 dos 8 domínios do SF-36 apresentaram variações significativas, na qual o grupo intervenção (recebeu AF), apresentou melhor evolução da qualidade de vida em relação ao grupo controle (recebeu Assistência Farmacêutica Padrão (AFP) durante o seguimento. O mesmo foi observado com o MLHFQ, com os problemas relacionados a medicamentos (PRMs) e adesão. As únicas variáveis que não apresentaram diferenças significativas foram dor, limitação por aspectos emocionais e BNP. Conclui-se que o TC6M foi realizado de forma segura e a distância percorrida correlaciona-se com o BNP, a qualidade de vida e parâmetros de função diastólica do VE em pacientes com doença de Chagas e IC. Por meio do ensaio clínico observou-se que o grupo que recebeu a AF teve melhora na qualidade de vida e na adesão aos tratamentos propostos, assim como redução na frequência de PRMs. Portanto, propõe-se a adoção dessas ferramentas em áreas endêmicas ou serviços de atenção primária.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Chagas; teste de caminhada de 6 minutos; atenção farmacêutica; peptídeo natriurético cerebral; qualidade de vida, insuficiência cardíaca.

Chambela, MC. **Six-minute walk test and pharmaceutical care in evaluation and therapy of patients with heart failure due to chronic Chagas disease.** Rio de Janeiro, 2017. 75p. Thesis [Doctorate in Clinical Research in Infectious Diseases] – Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases.

ABSTRACT

Chagas disease (ChD) affects 6 to 7 millions of people and most of these patients are followed up in health services with limited resources. However, simple technologies can still be applied in the clinical evaluation and optimization of clinical treatment with consequent improvement in the quality of life of patients with Chagas' disease and heart failure (HF). This study evaluated tools that can be adopted in health services in endemic area or primary care in the evaluation and therapy of patients with chronic Chagas' heart disease. First, we evaluated the safety and feasibility of 6-minute walk test (6MWT) in patients with ChD complicated by HF. Second, we performed a randomized clinical trial to evaluate if pharmaceutical care (PC) can improve the quality of life of these patients. For the first study, forty adult patients (19 male; 60 ± 12 years old) with ChD and HF performed the 6MWT. This was a cross-sectional study. 6MWT was performed following international guidelines. New York Heart Association functional class, brain natriuretic peptide (BNP) serum levels, echocardiographic parameters, and quality of life (SF-36 and MLHFQ questionnaires) were determined and their correlation with the distance covered at the 6MWT was tested. The average left ventricular ejection fraction (LVEF) was $35 \pm 12\%$. Only two patients (5%) ceased walking before 6 minutes had elapsed. There were no cardiac events during the test. The average distance covered was 337 ± 105 meters. The distance covered presented a negative correlation with BNP ($r = -0.37$; $p = 0.02$), MLHFQ quality of life score ($r = -0.54$; $p = 0.002$), pulmonary artery systolic pressure ($r = 0.42$; $p = 0.02$) and the degree of diastolic dysfunction ($r = -0.36$; $p = 0.03$) and mitral regurgitation ($r = -0.53$; $p = 0.0006$) and positive correlation with several domains of the SF-36 questionnaire. The clinical trial included 81 patients who were randomly allocated into the control group (standard pharmaceutical care; 41 patients) or into the intervention group (PC; 40 patients). Patients were 61 ± 11 years old. Six out of eight domains of the SF-36 quality of life scores, the MLHFQ score, drug-related problems (DRPs) and adherence to medical treatment presented a significant improvement in the intervention group against the control group during 12-month follow-up. The variables that showed no significant differences were pain, role emotional and BNP. Therefore, 6MWT was safely performed and the distance walked correlated with BNP, quality of life and parameters of left ventricular (LV) diastolic function in ChD patients with HF. The clinical trial proved that PC improved the quality of life, patient adherence to medical treatment and decreased the frequency of DRPs. Thus, we propose the adoption of these tools in primary care services and in endemic areas.

Keywords: Chagas disease; 6-minute walk test; pharmaceutical care; brain natriuretic peptide; quality of life; heart failure.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 –	Ciclo de vida do protozoário <i>Trypanosoma cruzi</i> no hospedeiro humano e no inseto vetor.....	18
FIGURA 2-	Seguimento Farmacoterapêutico.....	23
FIGURA 3-	Método Dáder.....	24
FIGURA 4-	Organização dos medicamentos realizada pelo farmacêutico para aqueles pacientes que recebiam intervenção.....	31
FIGURA 5-	Caminho percorrido pelos pacientes no TC6M.....	34
FIGURA 6-	Distribuição dos dados de BNP antes (A) e após a transformação logarítmica (B).....	43
FIGURA 7 –	Correlação entre BNP, após transformação logarítmica e distância percorrida no TC6M.....	43
FIGURA 8 –	Progresso dos participantes durante o seguimento do ensaio clínico.....	45
FIGURA 9 –	Médias brutas da qualidade de vida, PRM, adesão e medianas do BNP dos grupos intervenção e controle ao longo do seguimento.....	53
FIGURA 10–	Variações da qualidade de vida, PRM, adesão e BNP dos grupos intervenção e controle em relação aos dados da linha de base.....	55

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	Estadiamento do comprometimento miocárdico na cardiopatia chagásica crônica.....	20
TABELA 2 –	Tamanho amostral (n em cada grupo, AF e AP), considerando erro alfa de 0,01 e beta de 0,05, segundo cenários de benefício em termos de qualidade de vida para pacientes que receberam AF em pelo menos 12 meses.....	31
TABELA 3 –	Características da população de estudo.....	40
TABELA 4 –	Dados ecocardiográficos.....	41
TABELA 5 -	Parâmetros do TC6M.....	42
TABELA 6-	Correlação entre a distância percorrida durante TC6M e variáveis estudadas.....	44
TABELA 7-	Características da população do ensaio clínico.....	46
TABELA 8-	Parâmetros Clínicos.....	48
TABELA 9-	Características dos pacientes na linha de base.....	49
TABELA 10-	Médias brutas (desvio padrão) e variações em relação à linha de base (Δ) da qualidade de vida, PRM, adesão e mediana do BNP dos pacientes avaliados durante o seguimento.....	51

ABREVIATURAS

AF	Atenção Farmacêutica
AFP	Assistência Farmacêutica Padrão
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
CCC	Cardiopatía Chagásica Crônica
DDD	Marcapasso bicameral
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
IC	Insuficiência Cardíaca
iECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IFI	Imunofluorescência indireta
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRMs	Problemas Relacionados a Medicamentos
PSAP	Pressão Sistólica da artéria pulmonar
SBV	Suporte Básico de Vida
SF-36	Short form health survey
S'VD	Velocidade máxima do deslocamento miocárdio durante a sístole
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
VD	Ventrículo direito

VE	Ventrículo esquerdo
VEd	Diâmetro diastólico final do VE
VEs	Diâmetro sistólico final do VE
VVI	Marcapasso unicameral com um eletrodo
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	DOENÇA DE CHAGAS E SUA EPIDEMIOLOGIA.....	16
2.2	TRANSMISSÃO DA DOENÇA DE CHAGAS.....	17
2.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE CHAGAS.....	19
2.4	DIAGNÓSTICO.....	20
2.5	TRATAMENTO DA IC NA DOENÇA DE CHAGAS	21
2.6	ASSISTÊNCIA E ATENÇÃO FARMACÊUTICA.....	22
2.6.1	MÉTODO DÁDER.....	24
2.7	TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS.....	25
2.8	BNP.....	25
3	OBJETIVO GERAL.....	27
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	28
4.1	DESENHO DO ESTUDO DA AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA, VIABILIDADE E CORRELAÇÃO COM FUNÇÃO VENTRICULAR DO TC6M.....	28
4.2	DESENHO DO ENSAIO CLÍNICO.....	29
4.2.1	CALCULO DE TAMANHO AMOSTRAL.....	30
4.2.2	INTERVENÇÃO – ATENÇÃO FARMACÊUTICA VS. ATENDIMENTO PADRÃO.....	31
4.2.3	DESFECHOS	32
4.2.3.1	DESFECHO PRIMÁRIO.....	32
4.2.3.2	DESFECHOS SECUNDÁRIOS.....	33
4.2.4	RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO.....	33
4.2.5	MASCARAMENTO.....	32
4.3	TÉCNICAS UTILIZADAS NO PROJETO.....	34
4.3.1	TC6M.....	34
4.3.2	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA.....	35
4.3.3	DADOS DO ECOCARDIOGRAMA.....	36
4.3.4	DOSAGEM DE NÍVEL PLASMÁTICO DE BNP.....	37
4.3.5	AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE PRMS.....	37

4.3.6	AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO.....	37
4.4	PLANO DE ANÁLISE.....	38
5	RESULTADOS.....	39
5.1	RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO TC6M.....	39
5.2	RESULTADOS DO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.....	44
6	DISCUSSÃO.....	57
6.1	DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO DO TC6M.....	57
6.2	DISCUSSÃO DO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.....	59
6.3	LIMITAÇÕES E BARREIRAS.....	63
7	CONCLUSÕES.....	64
	REFERÊNCIAS.....	65
	ANEXOS.....	73

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma zoonose endêmica que atinge países da América Latina. Ela é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), sendo transmitida pelo vetor triatomíneo e afeta o homem, animais domésticos e silvestres. As formas de transmissão conhecidas foram classificadas inicialmente em habituais: vetorial, transfusional e congênita; e alternativas: oral, acidental em laboratório, transplantes de órgãos (DIAS, 1995). Hoje, no Brasil, a transmissão por transfusão e por transplante de órgãos tornou-se rara pela melhora do controle sorológico de doadores, e a transmissão vetorial domiciliar e peri-domiciliar foi extremamente reduzida pela erradicação da infestação domiciliar pelo *Triatoma infestans*, enquanto que a transmissão oral cresceu de importância, principalmente na Amazônia (DIAS et al. 2008; CASTRO et al. 2011). A doença de Chagas acomete cerca de 4,6 milhões de pessoas no Brasil, sendo que entre 1999 e 2007 a doença de Chagas foi mencionada como uma das causas morte em 53.930 certidões de óbito o que corresponde à mortalidade anual de 3,36/100.000 habitantes/ano (MARTINS-MELO et al. 2014). Além de promover um grande impacto social, essa doença também é responsável por efeitos econômicos consideráveis para saúde. Dados publicados no ano de 2013 revelaram cifras alarmantes, um custo de US\$ 7,2 bilhões por ano, representativas somente do tratamento da doença de Chagas (STOBBAERTS, 2013).

A doença de Chagas tem duas fases: aguda e crônica. A fase aguda da doença é geralmente subclínica e dura de 6 a 8 semanas. Após a fase aguda, a maioria dos indivíduos permanece sem sintomas e sem evidência de dano orgânico estrutural durante a fase crônica indeterminada, que pode perdurar por duas ou mais décadas. Cerca de 10-30% dos pacientes da fase crônica indeterminada evoluirão para a fase crônica cardíaca que é a manifestação mais importante da doença de Chagas quando ocorre a maioria dos óbitos decorrentes de morte súbita, insuficiência cardíaca (IC), arritmias ventriculares, eventos embólicos, e/ou bloqueios atrioventriculares (CASTRO et al. 2011; RASSI; RASSI, MARIN-NETO, 2010). Portanto, a cardiopatia chagásica crônica é responsável por elevada morbimortalidade com grande impacto social e médico-trabalhista.

A IC é uma síndrome clínica que ocorre devido a mudanças da estrutura e/ou função cardíaca que prejudicam a habilidade do ventrículo esquerdo (VE) de ejetar ou se encher de sangue. As manifestações clínicas são dispnéia, fadiga, edema com redução da capacidade

funcional e da qualidade de vida dos indivíduos acometidos (HUNT et al. 2005; JESSUP et al. 2009).

A maioria dos pacientes é desfavorecida socialmente e acompanhada em ambulatórios públicos com recursos limitados para avaliar a gravidade da IC. Um dos sintomas cardinais da IC é a fadiga, no entanto a sua avaliação subjetiva pode ser um desafio para o médico geral e interpretações errôneas são possíveis (JESSUP et al. 2009; RASSI; RASSI, MARIN-NETO, 2010). O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) oferece uma avaliação objetiva da classe funcional do paciente. O TC6M é um teste simples, barato e acessível, sem a necessidade de qualquer equipamento de exercício. Este teste mede a distância que o doente pode andar sobre uma superfície plana num período de 6 minutos e é rotineiramente utilizado em várias condições, tais como IC. Portanto, a gravidade da IC pode ser avaliada por TC6M (INGLE et al. 2006; INGLE et al. 2007; SOUSA, 2008; PEPERA et al. 2012). Nesse sentido, o TC6M pode ser ferramenta importante para avaliar objetivamente os sintomas da fadiga relatados pelos pacientes com cardiopatia chagásica crônica, mesmo nas áreas endêmicas mais remotas e carentes.

Em relação ao tratamento, os objetivos desse em pacientes que já apresentam a forma crônica cardíaca complicada por IC são a melhora da qualidade de vida, o retardo da evolução da disfunção ventricular, a prevenção de complicações e o aumento da sobrevida. Todos estes objetivos são buscados usando-se medicamentos que tratam as consequências da cardiopatia chagásica crônica não havendo tratamento específico contra o parasita que comprovadamente beneficie esses pacientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; RASSI; RASSI, MARIN-NETO, 2010; CASTRO et al. 2011). Esses medicamentos são comuns ao tratamento da IC de qualquer natureza (HUNT et al. 2005; JESSUP et al. 2009).

Porém, tão importante quanto o uso dos fármacos para o controle da IC na doença de Chagas, é a procura e o controle de fatores precipitantes reversíveis e de etiologias associadas. Entre estes se destacam infecção, arritmia grave, não adesão à terapêutica, uso inadequado de fármacos que podem agravar a IC, ingestão aumentada de sódio e líquidos, hipertensão arterial, doença arterial coronariana, insuficiência renal, consumo de álcool, disfunção tireoidiana, gravidez, embolia pulmonar e anemia (HUNT et al. 2005; JESSUP et al. 2009). Neste preâmbulo encontra-se a atenção farmacêutica (AF), uma prática que promove a interação do farmacêutico com o paciente de maneira mais próxima e, portanto, pode melhorar a adesão à terapêutica e reduzir problemas relacionados a medicamentos (PRM), com consequente melhora do resultado final da terapêutica sobre a qualidade de vida.

Atualmente, discutem-se quais são os determinantes de qualidade de vida, especialmente em situações de doença crônica, tentando avaliar as implicações das mudanças no estilo de vida imposto pela doença (ZORTEA, 2010). Os tratamentos propostos para doenças cardíacas têm tido como enfoque o aumento da expectativa de vida e melhora da sua qualidade. A aplicação criteriosa de instrumentos de avaliação da qualidade de vida traz como resultado indicações da satisfação do paciente quanto à sua saúde, e, portanto, quantificam o sucesso do procedimento terapêutico. A qualidade de vida já foi reconhecida também como fator prognóstico na IC (KATO et al. 2011).

O valor da AF na qualidade de vida dos pacientes já foi demonstrado em diversas síndromes clínicas. Como por exemplo relatado por Correr et al. (2011) em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, atendidos em farmácias comunitárias, nos quais observou-se melhora no controle da glicemia. Essa melhora persistiu após um ajuste do número total de medicamentos utilizados e do número de fármacos antidiabéticos. Os achados de Hohmann et al. (2010) indicaram que em pacientes após acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, a AF pode ter um impacto positivo na qualidade de vida, devido a educação e cuidados intensivos realizados por farmacêuticos. Corroborando com esses dados Neto et al. (2011) mostraram que atividades educativas organizadas por farmacêuticos através da AF reduziram o risco cardiovascular em idosos diabéticos e hipertensos. Em pacientes com IC, a AF pode auxiliar os sintomas do paciente, evitar hospitalizações, e, em consequência, melhorar a sua qualidade de vida (SADIK; YOUSIF; MCELNAY, 2005). De fato, pequenos estudos clínicos de curta duração e dados observacionais sugerem que a AF reduz o risco de internação e possivelmente a mortalidade de pacientes com IC (GATTIS et al. 1999; KOSHMAN et al. 2008). Até o momento, desconhecemos estudos que comprovem benefícios da AF em pacientes com doença de Chagas complicada por IC, portanto, é importante testar o efeito da AF nesses pacientes, os quais são atendidos no Brasil principalmente em serviços públicos de saúde com recursos limitados.

Este estudo teve como objetivo avaliar ferramentas que podem ser adotadas como alternativas em serviços de saúde em área endêmica ou de atenção primária na avaliação e terapia de pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Primeiramente, avaliamos a segurança e a viabilidade do TC6M em população de pacientes com doença de Chagas complicada por IC e sua correlação com a função ventricular e qualidade de vida. Nossa hipótese é que o TC6M é seguro, factível e tem correlação com variáveis de função ventricular, nível sérico de peptídeo natriurético cerebral (BNP) e qualidade de vida. Assim, o TC6M seria útil para identificar pacientes mais graves que necessitam ser encaminhados a centros de referência

para avaliação adicional e tratamento. Depois avaliamos a capacidade da AF em promover a melhora da qualidade de vida destes pacientes através de ensaio clínico randomizado. Nossa hipótese, é que a AF promove melhora da qualidade de vida ao melhorar a adesão dos pacientes ao seu tratamento e reduzir a frequência de PRMs.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇA DE CHAGAS E SUA EPIDEMIOLOGIA

A doença de Chagas é uma doença parasitária conhecida há mais de um século. No ano de 1909, o cientista brasileiro Carlos Ribeiro Justino das Chagas descobriu que fezes dos triatomíneos contendo o protozoário *T. cruzi*, acarretavam a doença. Chagas, um ano antes, já havia identificado o seu agente causal, o protozoário, e o inseto transmissor, *Triatoma infestans*, conhecido como barbeiro. A descoberta do barbeiro, juntamente com o descobrimento do *T. cruzi* foram considerados um marco na história da ciência brasileira. O protozoário descoberto recebeu o nome de *T. cruzi*, em homenagem a Oswaldo Cruz, e a doença passou a ser denominada por doença de Chagas (KROPF et al. 2000, MONTEIRO et al. 2015).

No Brasil, havia mais de 5 milhões de indivíduos infectados pelo *T. cruzi* nos anos 70, com uma estimativa de 100 mil casos novos por ano e mais de 10 mil mortos. O controle dos doadores era escasso e, além disso, vários municípios tinham suas casas infestadas pelo *Triatoma infestans*. Na década de 80, um programa nacional foi criado para combater a doença, utilizando-se inseticida na área endêmica e monitorando-se os bancos de sangue com melhor desempenho. Em junho de 2006, o Brasil recebeu uma certificação relativa à eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo principal vetor (*Triatoma infestans*) e pela via transfusional, concedida pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPS)/Organização Mundial de Saúde (OMS) (DIAS, 2006).

Depois de 100 anos da descrição da doença de Chagas e de muitos progressos alcançados no seu combate, principalmente o controle vetorial, a doença de Chagas na América Latina, onde é endêmica, ainda representa um problema de saúde pública, sendo considerada uma doença tropical negligenciada (DIAS et al. 2008). Baseando-se nos dados de 2016 da Organização Mundial de Saúde (OMS), 6 a 7 milhões de pessoas são infectadas

com *T. cruzi*, principalmente na América Latina (WHO, 2016). Argentina, Brasil e México foram os 3 países com o maior número estimado de pessoas infectadas (WHO, 2015).

Após redução significativa da transmissão vetorial e transfusional no Brasil, o número de casos com a forma aguda da doença de Chagas foi reduzido drasticamente. O aumento da sobrevivência dos indivíduos infectados foi uma consequência do melhor conhecimento sobre a história natural da doença e melhoria dos cuidados clínicos e cirúrgicos (MARTINS-MELO, 2014). Estes dois fatores em conjunto contribuem para o aumento da idade média dos portadores crônicos de doença de Chagas.

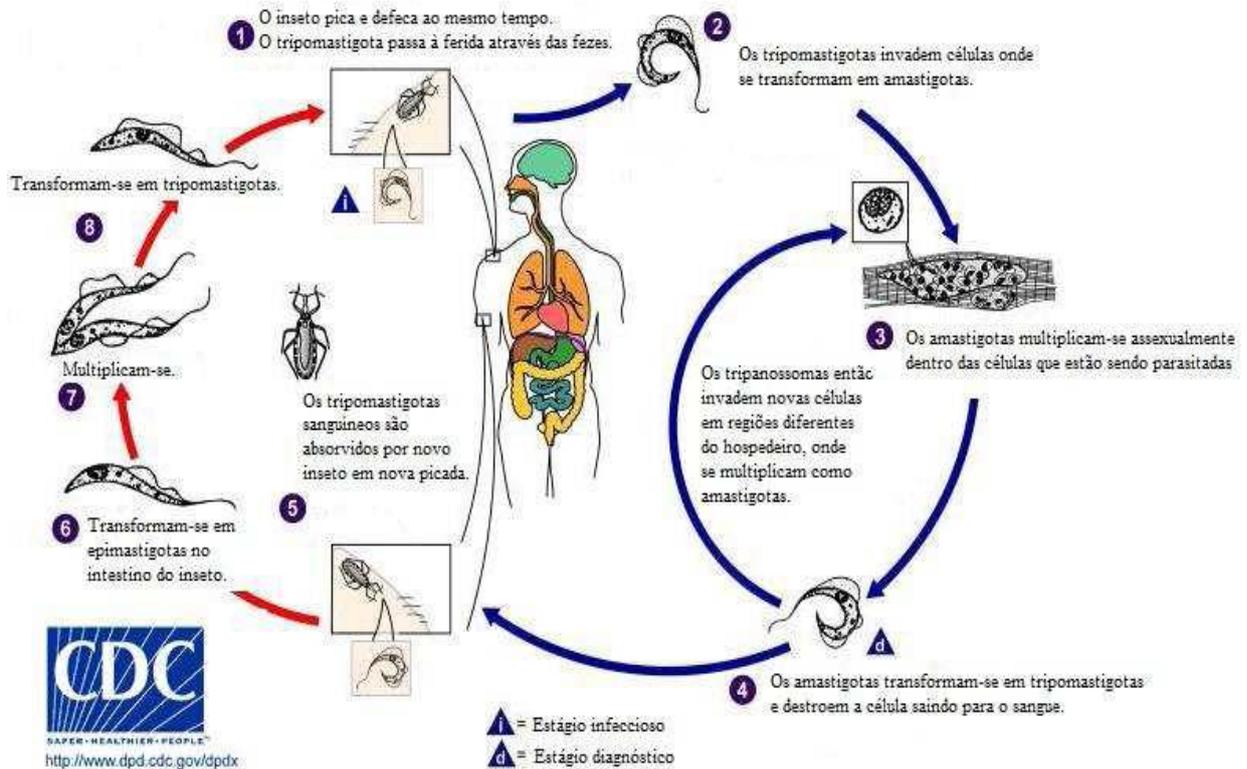
A doença de Chagas era considerada uma endemia exclusiva da área rural, que afetava populações pobres, entretanto nos últimos anos, tem sido identificada em centros urbanos, sendo uma consequência da migração da população rural e do desenvolvimento social e econômico (PARKER; SETHI, 2011). Além disso, há alguns anos, a doença de Chagas passou a ser um problema para países considerados não endêmicos, tornando-se problema de saúde para os Estados Unidos da América (EUA), Canadá e Espanha, devido ao grande número de emigrantes latinos que foram para esses países. Nesses países, a transmissão ocorre principalmente por transfusão sanguínea, transplante de órgãos e via congênita (RASSI; RASSI, MARIN-NETO, 2010).

2.2 TRANSMISSÃO DA DOENÇA DE CHAGAS

O ciclo evolutivo do *T. cruzi* inclui a passagem obrigatória por hospedeiros mamíferos, inclusive o homem, e insetos hematófagos, chamados de barbeiros. Estes alimentam-se de sangue e contaminam-se com o parasita quando sugam sangue de animais mamíferos infectados, ou mesmo de outros humanos contaminados. Uma vez presentes no tubo digestivo dos barbeiros, as formas infectantes, tripomastigotas (forma flagelada) multiplicam-se. A transmissão da infecção ocorre quando o barbeiro, ao se alimentar do sangue do hospedeiro vertebrado, elimina a forma infectante em suas fezes junto ao local da picada. Após a entrada no organismo do hospedeiro vertebrado, ocorre a infecção de células próximas ao local da picada. Dentro da célula, os tripomastigotas assumem uma forma ovóide e sem flagelo, chamada amastigota, a qual se multiplica rapidamente. Os tripanossomídeos entram na corrente sanguínea e no sistema linfático, após o rompimento celular. Nesse momento, eles reassumem novamente a forma flagelada, sendo chamados de tripomastigotas sanguíneos, tipo presente nos vertebrados. Assim, infectam mais células em novos ciclos, causando lesões principalmente em tecidos musculares cardíacos e lisos, podendo levar a graves problemas,

como a IC, e também ao óbito (Figura 1) (REY, 2001; COURA, 2003; ARGOLO et al. 2008).

Figura 1- Ciclo de vida do protozoário *Trypanosoma cruzi* no hospedeiro humano e no inseto vetor



Fonte: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>.

Entretanto, a infecção pelo *T. cruzi* não ocorre apenas pela picada e defecação dos insetos vetores. A doença também pode ser adquirida através de: transfusão sanguínea, transmissão vertical ou congênita, água ou alimentos contaminados com fezes do vetor, acidentes de laboratório, transplante de órgãos contaminados e transmissão sexual (DIAS; COURA, 1997; COURA, 2007).

A forma de transmissão mais conhecida da doença de Chagas em áreas endêmicas é a vetorial. Entretanto, com o controle da transmissão vetorial da doença de Chagas no Brasil por seu principal vetor, *T. infestans*, a transmissão oral tornou-se a principal causa de transmissão em casos novos, principalmente na Região Amazônica. No homem, esta transmissão ocorre de maneira esporádica por meio de alimentos contaminados com o parasita e, portanto, a análise deste contexto epidemiológico está indiretamente ligada aos vetores (LANA; TAFURI, 2005; DIAS et al. 2015).

2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas pode ser dividida em fases aguda e crônica quanto ao tempo após a infecção. A fase aguda inicia-se após cerca de sete a dez dias de incubação do parasito. Geralmente é assintomática, e quando sintomática apresenta características clínicas de uma infecção. Caracteriza-se principalmente por edema nos membros inferiores ou na face, hepatoesplenomegalia, taquicardia, febre prolongada, mal-estar, aumento do fígado, do baço e de linfonodos e edema subcutâneo (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

A fase crônica da doença inicia-se cerca de quatro a dez semanas após o final da fase aguda. Existem quatro formas clínicas nesta fase: a forma indeterminada, a forma cardíaca, a forma digestiva e a forma mista (acometimento cardíaco e digestivo no mesmo paciente) (HIGUCHI et al. 2003).

Dos pacientes que passam para fase crônica, de 50-60% permanecem na forma indeterminada e não apresentam sinais ou sintomas relacionados ao coração ou o sistema digestivo. Para caracterizar essa forma da doença de Chagas, alguns critérios foram estabelecidos: a positividade sorológica e/ou parasitológica para doença de Chagas, ausência de sintomas e/ou sinais da moléstia, eletrocardiograma convencional normal, bem como coração, esôfago e cólon radiologicamente normais (PRATA, 2001).

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma determinada mais prevalente da doença de Chagas. A presença de anormalidades eletrocardiográficas sugestivas de comprometimento cardíaco, em indivíduo sintomático ou não caracteriza a CCC. Ela é responsável pela elevada carga de morbimortalidade, com grande impacto social, uma vez que cerca de 30% dos pacientes na fase crônica apresentam complicações cardíacas que vão desde anormalidades silenciosas, até formas graves, como a IC refratária, morte súbita, complicações tromboembólicas e arritmias ventriculares refratárias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Os fatores prognósticos mais importantes na CCC são a classe funcional III e IV da New York Heart Association (NYHA) e disfunção sistólica global do VE (VIOTTI et al. 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). O início da CCC é caracterizado pela destruição de fibras miocárdicas pelo processo inflamatório, com intensa fibrose, levando os ventrículos a remodelarem-se devido à perda gradativa da função contrátil do VE. A miocardite da doença de Chagas é caracterizada por inflamação progressiva e fibrosante que se reflete inicialmente

na forma de dissinergias regionais e disfunção diastólica, e, em seguida, com queda da função sistólica global da câmara. As manifestações clínicas da IC são a fadiga, o edema e a dispnéia. A congestão pulmonar ou edema de pulmão em pacientes com doença de Chagas não é frequente, mas pode indicar comorbidades como hipertensão arterial, doença coronariana ou hipervolemia severa por insuficiência renal. Na IC da CCC os sintomas e sinais predominantes são de congestão sistêmica (ALMEIDA, 2004; DIAS et al. 2015).

A IC pode ser dividida em quatro estágios principais (A, B, C e D), conforme descrito pela American Heart Association. O estágio A representa pacientes com alto risco de desenvolver a IC; estágio B pacientes que possuem cardiopatia estrutural sabidamente associada à IC; estágio C pacientes que apresentam IC sintomática e estágio D pacientes com IC refratária ao tratamento (HUNT et al. 2005; JESSUP et al. 2009). Esta classificação foi adaptada para os pacientes com doença de Chagas no Consenso Brasileiro para Doença de Chagas sob o ponto de vista prognóstico e terapêutico. É possível identificar cinco subgrupos conforme apresentado na tabela 1 (DIAS et al. 2015).

Tabela 1 - Estadiamento do comprometimento miocárdico na cardiopatia chagásica crônica

Estágios	Eletrocardiograma	Ecocardiograma	Insuficiência Cardíaca
A	Alterado	Normal	Ausente
B1	Alterado	Alterado, FEVE>45%	Ausente
B2	Alterado	Alterado, FEVE<45%	Ausente
C	Alterado	Alterado	Compensável
D	Alterado	Alterado	Refratária

Fonte: DIAS et al. (2015). FEVE= Fração de ejeção ventricular esquerda

A forma digestiva é caracterizada por vários níveis de alterações anatômicas e funcionais do esôfago e/ ou do cólon. Geralmente de 8-10% dos pacientes na fase crônica apresentam a forma digestiva (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

2.4 DIAGNÓSTICO

Tanto na fase aguda quanto na fase crônica, o diagnóstico etiológico da doença de Chagas no Brasil deve ser realizado em todos os casos suspeitos. O diagnóstico laboratorial da doença de Chagas compreende tanto técnicas parasitológicas quanto sorológicas (LUQUETTI, 1995).

O diagnóstico parasitológico da doença de Chagas na fase aguda baseia-se na identificação do parasito. Nessa fase, o número de parasitos no sangue periférico é elevado e, portanto, recomenda-se que sejam utilizados diferentes métodos de exames parasitológicos

diretos. O teste direto a fresco é mais sensível que o esfregaço corado e deve ser o método de escolha para a fase aguda (MENDES et al. 1997).

Para a realização de testes sorológicos em pacientes na fase aguda existem dificuldades, devido principalmente à falta de kits comerciais aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Assim, a recomendação é que sejam implantadas metodologias de imunofluorescência indireta (IFI) com pesquisa de IgM em laboratórios de referência (DIAS et al. 2015).

A fase crônica da doença de Chagas é caracterizada pela baixa parasitemia e alta quantidade de anticorpos. O diagnóstico nessa fase é essencialmente sorológico e, portanto, são utilizados no mínimo dois testes que detectam anticorpos anti-*T.cruzi*. (PORTELA-LINDOSO; SHIKANAI-YASUDA, 2003; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Para auxiliar no diagnóstico da fase crônica da doença de Chagas, as técnicas sorológicas podem ser associadas a PCR. Esse teste é usado como confirmatório em casos onde não seja possível elucidar o diagnóstico baseado nos testes sorológicos (ANDRADE et al. 2011).

2.5 TRATAMENTO DA IC NA DOENÇA DE CHAGAS

O tratamento da IC na doença de Chagas baseia-se na combinação das seguintes classes de medicamentos: diuréticos; inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou antagonistas do receptor da angiotensina II (BRA); betabloqueadores adrenérgicos e antagonistas da aldosterona (DIAS et al. 2015).

Entretanto, a inclusão de medidas farmacológicas depende do estágio do acometimento cardíaco. No estágio B quando há disfunção ventricular leve ou mais acentuada é possível recomendar o uso de iECA (SOLVD, 1991; JONG et al. 2003), ou BRA caso o paciente não tolere iECA (GRANGER et al. 2003), além de alguns bloqueadores do receptor β -adrenérgico (carvedilol, metoprolol) (COLUCCI et al. 1996; PACKER et al. 1996; MERIT, 2001). Quando o paciente apresenta IC, além do uso de iECA ou de BRA e do carvedilol, recomenda-se o bloqueio suplementar do sistema renina angiotensina pelo uso do bloqueador do receptor da aldosterona (SOLVD, 1991; PITT et al. 1999; JONG et al. 2003; GRANGER et al. 2003; PACKER et al. 1996). Tais estratégias aumentam a sobrevida de pacientes com IC, além de melhorar a sua qualidade de vida. Porém, tais estudos incluíram poucos pacientes com diagnóstico de doença de Chagas. Apesar disso, é consenso que tais fármacos sejam recomendados no estágio C da doença de Chagas (CASTRO et al. 2011; RASSI; RASSI;

MARIN-NETO, 2010). Além destes medicamentos, outras classes de medicamentos são indicadas com o objetivo de aliviar os sintomas e atingir a compensação da IC. Estes são os digitálicos e, principalmente, os diuréticos de alça. Nos pacientes com retenção hídrica refratária ao bloqueador da aldosterona e aos diuréticos de alça, pode-se associar o uso de tiazídicos. O tratamento dos pacientes em estágio D segue as mesmas recomendações do estágio C, porém com a necessidade de internação hospitalar e a associação de procedimentos especiais como a ressincronização cardíaca e o transplante cardíaco (HUNT et al. 2005; JESSUP et al. 2009).

Outras classes de fármacos podem ser necessárias conforme surjam complicações específicas. Por exemplo, a associação de fibrilação atrial irá requerer o uso de fármacos para o controle da resposta ventricular (digitálicos) ou a reversão e manutenção do ritmo sinusal (antiarrítmicos classe III – amiodarona e sotalol). Já a fibrilação atrial, assim como aneurismas ventriculares com trombos intramurais, irá requerer também a anticoagulação oral (HUNT et al. 2005; JESSUP et al. 2009; RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010; CASTRO et al. 2011).

2.6 ASSISTÊNCIA E ATENÇÃO FARMACÊUTICA

O conceito de Assistência Farmacêutica Padrão (AFP) adotado neste trabalho é aquele definido pela Política Nacional de Medicamentos como: "O grupo de atividades relacionadas com o medicamento destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade. Envolve o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e o controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos, o acompanhamento e a avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos e a educação permanente dos profissionais de saúde, do paciente e da comunidade para assegurar o uso racional de medicamentos" (OLIVEIRA et al. 2002).

A AF é uma prática privativa do profissional farmacêutico voltada ao acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes e à provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes, visando identificar casos de não adesão aos tratamentos, uso de fármacos inadequados para os pacientes, além de detecção e resolução de PRMs (OPAS, 2002). Para a realização dessas ações é necessário o acompanhamento farmacoterapêutico do paciente. Além das ações já citadas, outras atividades também são essenciais e compõem esse

acompanhamento: coleta de dados do paciente; intervenção farmacêutica, sendo considerada uma das etapas mais importantes, na qual o farmacêutico cria um plano de cuidado para o paciente e por meio dessas atitudes, visa a evolução terapêutica do paciente; melhor avaliação dos resultados terapêuticos; avaliação do alcance das metas terapêuticas e a identificação de novos problemas (Figura 2). O acompanhamento é necessário para verificar os resultados das ações, assim como gerenciar a situação para o melhor resultado possível (CORRER; OTUKI, 2011).

Figura 2 - Acompanhamento Farmacoterapêutico



Fonte: Correr e Otuki (2011)

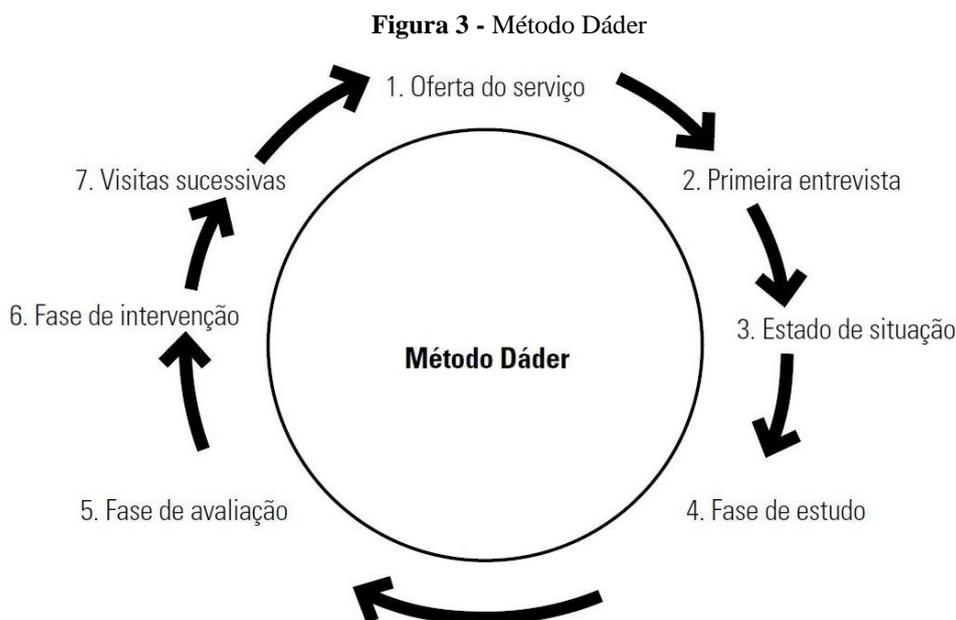
Os PRMs são “problemas de saúde, vinculados a farmacoterapia e que interferem ou podem interferir nos resultados esperados do paciente” e são causa de morbidade e mortalidade em todo mundo por poder alterar os resultados clínicos esperados e a qualidade de vida do indivíduo. Os PRMs podem ser de quatro tipos: relacionados com a necessidade de medicamentos por parte do paciente, efetividade, segurança e falta de adesão (SOUZA JUNIOR et al. 2010; PHARMACEUTICAL CARE RESEARCH GROUP, 2006). Estima-se que o custo relacionado à morbidade e mortalidade gerado por PRM seja de cerca de U\$ 76,6 bilhões por ano somente nos Estados Unidos (JOHNSON; BOOTMAN, 1997). Vários fatores podem contribuir para o surgimento de PRMs, como a não-adesão ao tratamento

medicamentoso, uso de polifarmácia, reações adversas a medicamentos, tratamento farmacológico ineficaz, superdosagem, não-acesso ao tratamento medicamentoso necessário, entre outros.

Portanto a AF tem como foco o paciente, objetivando detectar, prevenir e resolver os PRMs ao mesmo tempo em que aumenta o vínculo do paciente com o serviço de saúde, o que deverá contribuir para o sucesso da terapêutica (SOUZA JUNIOR et al. 2010). Este é um compromisso de extrema relevância, já que os eventos adversos a medicamentos são considerados patologias emergentes, sendo responsáveis por grandes perdas, sejam estas de ordem financeira ou de vida (VIEIRA, 2007).

2.6.1 MÉTODO DÁDER

Dentre as metodologias usadas para realizar a AF, destaca-se o Método Dáder, o qual foi desenhado pelo Grupo de Investigação em AF, da Universidade de Granada, em 1999, com o objetivo inicial de prover ao farmacêutico uma ferramenta que lhe permitisse prevenir, identificar e resolver os PRMs (PHARMACEUTICAL CARE RESEARCH GROUP, 2006). Na Figura 3 estão demonstradas as fases do Método Dáder. Atualmente a AF está sendo utilizada em distintos países por muitos farmacêuticos assistenciais em diferentes tipos de pacientes (CORRER et al. 2011).



Fonte: Meneses e Sá (2010)

2.7 TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

Este teste mede a distância que o doente pode andar sobre uma superfície plana, num período de 6 minutos. É um teste submáximo, onde o paciente caminha no seu próprio ritmo e intensidade. Esse teste é comparado às atividades diárias dos pacientes com IC e é utilizado constantemente em várias condições, como IC e doenças pulmonares (INGLE et al. 2006; INGLE et al. 2007; SOUSA, 2008; PEPERA et al. 2012).

O TC6M é um teste simples, de baixo custo e seguro, entretanto, os pacientes que realizam o teste podem apresentar patologias cardiovasculares, as quais podem limitar a tolerância ao exercício e, conseqüentemente, a oxigenação tecidual e, portanto, para evitar riscos, o teste deve ser realizado em um local com acesso a emergência. Apesar de não haver a necessidade de médico presente durante o teste, recomenda-se que o profissional responsável pela aplicação do instrumento seja treinado em técnicas de ressuscitação (ATS, 2002; MORALES-BLANHIR et al. 2011).

Os fatores que podem aumentar a distância percorrida no TC6M são: estatura alta; gênero masculino; grande motivação; experiência prévia com o TC6M; suplemento de oxigênio (em pacientes com hipoxemia induzida por exercício); e o uso, antes do teste, de medicações para o tratamento de uma doença incapacitante. Vários fatores podem reduzir a distância percorrida no TC6M: baixa estatura; idade avançada; excesso de peso; gênero feminino; estado de saúde comprometido; realização do teste em um corredor que seja menor que o padrão (mais voltas); doença pulmonar (DPOC, asma, fibrose cística e doença pulmonar intersticial); doença cardiovascular (angina e IC); e doenças musculoesqueléticas (artrite e atrofia muscular, bem como lesões no tornozelo, joelho ou quadril). Além da distância percorrida, existem outras medidas importantes que podem ser analisadas, como fadiga, dispnéia (por meio da escala de Borg) e saturação de oxigênio durante a realização do TC6M (BRITTO; SOUSA, 2006; MORALES-BLANHIR et al. 2011).

2.8 BNP

O BNP é um hormônio peptídeo, secretado principalmente pelos miócitos ventriculares. A concentração plasmática deste hormônio está elevada principalmente na IC e sua dosagem é considerada ferramenta útil de diagnóstico e prognóstico na IC (COWIE; MENDEZ, 2002), com valor prognóstico também descrito na doença de Chagas (MOREIRA et al. 2008). Talvani *et al.* (2004) confirmaram o potencial de BNP como um instrumento sensível e

específico para o diagnóstico da IC em portadores da doença de Chagas, pois descreveram a correlação entre as concentrações plasmáticas de BNP e a função cardíaca nesses pacientes. Eles observaram altos níveis de BNP em associação com a diminuição da FEVE. Além disso, níveis elevados de BNP já foram relatados em pacientes com cardiomiopatia chagásica dilatada e disfunção sistólica (RIBEIRO et al. 2003)

3. OBJETIVO GERAL

Avaliar a viabilidade, segurança e correlação com função ventricular do TC6M e a melhora da qualidade de vida e BNP promovida pela AF em portadores de IC por doença de Chagas crônica.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.1.1. Avaliar a segurança e a viabilidade do TC6M

3.1.2. Estimar a relação da concentração de BNP e variáveis ecocardiográficas com o desempenho no TC6M.

3.1.3. Estimar a relação da qualidade de vida com o desempenho no TC6M.

3.1.4. Estimar o efeito da AF na qualidade de vida e na classe funcional dos pacientes com doença de Chagas e IC.

3.1.5. Estimar o efeito da AF na frequência de PRMs nas terapias comumente utilizadas na cardiopatia chagásica.

3.1.6. Estimar o efeito da AF na adesão ao tratamento dos pacientes com doença de Chagas e IC.

3.1.7. Estimar o efeito da AF nos níveis plasmáticos do BNP dos pacientes com doença de Chagas e IC.

4. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado em um único centro, o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), que é uma das unidades técnico-científicas da Fundação Oswaldo Cruz. O INI é uma instituição totalmente dedicada à pesquisa clínica em doenças infecciosas, incluindo doença de Chagas.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do INI sob número 0034.0.009.000-11. Todos os pacientes incluídos no estudo deram consentimento por escrito com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aplicado pela equipe do projeto (Anexo 1). A aplicação do termo seguiu as normas de Boas Práticas Clínicas. Os pacientes assinaram o termo após a leitura do termo, recebimento das explicações adequadas, e compreensão dos objetivos e procedimentos adotados durante o estudo, assim como potenciais riscos, benefícios, e número de visitas necessárias para alcançar o término do protocolo. Todos os participantes foram informados que a participação era voluntária, a recusa em participar não resultaria em nenhum tipo de prejuízo, e que poderiam desistir de participar do estudo a qualquer momento após a assinatura do termo também sem nenhum tipo de prejuízo. Os pacientes não receberam nenhum tipo de remuneração financeira pela participação no estudo.

Os pacientes incluídos no projeto preenchem os seguintes critérios: adultos (>18 anos de idade), de ambos os sexos, diagnosticados com doença de Chagas crônica na sua forma cardíaca acompanhados regularmente no INI e classificados com IC (estágios C e D). O diagnóstico de doença de Chagas foi confirmado pela positividade em dois testes sorológicos distintos (ELISA e imunofluorescência) realizados simultaneamente, utilizando critérios previamente publicados (LAPA et al. 2012). Para este estudo, o diagnóstico de IC se baseou-se na história presente ou passada de sintomas compatíveis com IC associado à FE do VE abaixo de 55% ao ecocardiograma.

O desenho desse estudo foi dividido em duas partes: a avaliação do TC6M e ensaio clínico randomizado para avaliar o efeito da AF.

4.1 DESENHO DO ESTUDO DA AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA, VIABILIDADE E CORRELAÇÃO COM FUNÇÃO VENTRICULAR DO TC6M

Para este estudo, os pacientes foram convidados a realizar o TC6M, colherem sangue para dosagem de BNP e responderem a questionários de qualidade de vida no mesmo dia. Cada paciente realizou apenas um TC6M para este estudo.

Pacientes com qualquer uma das seguintes condições foram excluídos do estudo: angina instável ou infarto agudo do miocárdio no mês anterior, frequência cardíaca em repouso acima de 120 bpm, a pressão arterial sistólica superior a 180 mmHg, pressão arterial diastólica acima de 100 mmHg, dificuldade para caminhar, IC descompensada ou pacientes que se recusaram a coletar amostra de sangue para medição de BNP.

Foram avaliados qual percentual de pacientes completaram o teste, os motivos pelos quais os pacientes interromperam o teste e se algum paciente necessitou de atendimento de emergência devido a complicações surgidas durante o TC6M. A distância percorrida durante o TC6M, assim como a frequência cardíaca, pressão arterial e saturação arterial de oxigênio aferidas no início, ao final e após 5 minutos de repouso foram aferidas. A distância total percorrida dos pacientes que completaram o TC6M foi correlacionada com o nível sérico de BNP, parâmetros de qualidade de vida e variáveis ecocardiográficas de função sistólica e diastólica do VE.

4.2. DESENHO DO ENSAIO CLÍNICO

Trata-se de ensaio clínico uni-cego de grupos paralelos, controlado, com randomização balanceada [1:1], conduzido em voluntários adultos portadores de doença de Chagas que estavam sob tratamento para IC. Os pacientes do INI são tratados conforme recomendações internacionais para o diagnóstico e tratamento de pacientes com IC (JESSUP et al. 2009). Foram excluídos os pacientes que apresentavam co-morbidades que alteravam a performance cardíaca de forma significativa, como: doença orovalvar moderada ou grave, outra que não insuficiência mitral ou tricúspide funcional, cardiopatia isquêmica, congênita ou hipertensiva. Além disso, foram excluídos pacientes com co-morbidades que limitem sua sobrevida, como tumores malignos e infecção pelo HIV, as gestantes, grave limitação cognitiva, ou indivíduos que estavam participando de outras investigações com intervenções.

O desenho original deste ensaio clínico já foi publicado (SPERANDIO DA SILVA et al. 2012), está registrado no ClinicalTrials.gov sob número NCT01566617 e foi submetido ao REBEC.

O estado funcional dos pacientes foi classificado conforme o sistema de classificação da “New York Heart Association” (NYHA) de I a IV de acordo com a Diretriz Européia para diagnóstico e tratamento de Insuficiência Cardíaca Aguda e Crônica (McMURRAY et al. 2012).

Os cardiologistas do nosso centro referiam os pacientes com doença de Chagas crônica com forma cardíaca complicada por IC para o farmacêutico. O farmacêutico explicava o estudo em detalhe e obtia o termo de consentimento do paciente.

Foram coletados dados clínicos, sociodemográficos, comorbidades (hipertensão, diabetes, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica) e medicamentos em uso.

Todos os pacientes elegíveis responderam os questionários de qualidade de vida. Foram coletados: a ocorrência de PRMs, adesão ao tratamento e o nível sérico de BNP. Após a fase de rastreamento, os pacientes foram randomizados em um de dois grupos: 1) grupo intervenção, foram aqueles que receberam o atendimento padrão mais a AF, ou 2) grupo controle, foram aqueles que receberam o atendimento padrão.

A inclusão dos pacientes foi iniciada em março de 2013, e cada paciente foi acompanhado durante 12 meses, com o último acompanhamento em novembro de 2016. Todo paciente teve uma consulta médica no mínimo a cada 3 meses. Após cada consulta médica, um farmacêutico cego para o grupo para o qual o paciente foi randomizado entrevistou o paciente para identificar PRMs e checar a adesão ao tratamento. Aqueles randomizados para o grupo controle receberam as medicações conforme a prescrição médica, enquanto que aqueles randomizados para o grupo intervenção receberam todas as medicações prescritas além de receber a AF para resolver PRMs, confirmar e reforçar a adesão ao tratamento com explicação minuciosa de cada medicamento, posologia e importância de seguir corretamente a prescrição. Sempre que o farmacêutico clínico identificou PRMs no grupo intervenção, ele interagiu com o cardiologista para promover a solução do PRM.

A cada três meses, os pacientes foram novamente avaliados para identificação de PRMs, adesão ao tratamento, determinação de BNP sérico, e responderam ao questionário de qualidade de vida. O farmacêutico que fez a avaliação inicial antes da randomização, as avaliações de PRMs e adesão ao tratamento durante o acompanhamento, bem como a avaliação final após o término do acompanhamento eram cegos para o grupo ao o qual o paciente foi randomizado.

4.2.1. CÁLCULO DE TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo de tamanho amostral foi feito baseando-se em trabalho prévio da literatura que avaliou a AF e qualidade de vida em pacientes com IC (SADIK; YOUSIF, McELNAY, 2005). Nós estimamos que 40 pacientes por grupo seriam necessários para detectar diferença

de 10,3 pontos no questionário SF-36 de qualidade de vida, com desvio padrão de 10,9 pontos, considerando erro alfa de 0,01 e beta de 0,05, ao final de 12 meses de seguimento. Como esperávamos perda de seguimento de pelo menos 10% dos participantes do estudo, iremos necessitaríamos de 44 pacientes por grupo de estudo perfazendo total de 88 participantes (Tabela 2).

Tabela 2- Tamanho amostral (n em cada grupo, AF e AP), considerando erro alfa de 0,01 e beta de 0,05, segundo cenários de benefício em termos de qualidade de vida para pacientes que receberam AF em pelo menos 12 meses

Parâmetro	Grupos de intervenção		Cálculo Amostral**
	AP	AF	
Qualidade de vida- média (dp)**	52,8 (5,5)	63,1 (5,1)	
Nível de Significância	1,0%	1,0%	
Poder do teste	95,0%	95,0%	
N	40 pacientes	40 pacientes	
N+30%	44 pacientes	44 pacientes	
Razão	1:1	1:1	
Total	44	44	88

* desvio padrão, **Cálculo realizado pelo laboratório de epidemiologia e estatística.

4.2.2. INTERVENÇÃO – ATENÇÃO FARMACÊUTICA VS. ATENDIMENTO PADRÃO

A AF aplicada neste estudo seguiu o método de Dáder. O método de Dáder para AF é um processo sistemático que inclui a educação do paciente sobre os fármacos cardiovasculares que utiliza (Figura 4), aconselhamento sobre mudanças benéficas no estilo de vida, avaliação da adesão ao tratamento, identificação do uso de drogas benéficas em subdose com otimização de sua dosagem, e identificação do uso de fármacos inapropriados ao quadro clínico de IC para o farmacêutico clínico traçar recomendações ao cardiologista, bem como contribuir para a resolução de PRMs. Este método comprovadamente melhorou a qualidade de vida em estudos prévios (SADIK; YOUSIF, McELNAY, 2005; HOHMANN et al. 2010). Aqueles randomizados para o atendimento padrão receberam todas as medicações prescritas e orientação básica sobre como usá-las.

Figura 4 - Organização dos medicamentos realizada pelo farmacêutico para os pacientes que recebiam intervenção



Fonte: Autoria própria.

4.2.3. DESFECHOS

4.2.3.1. Desfecho primário

O desfecho primário deste trabalho foi a qualidade de vida.

4.2.3.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários avaliados incluem incidência de PRMs, adesão ao tratamento e níveis séricos de BNP.

4.2.4. RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO

Foram convidados a participar deste ensaio clínico 88 pacientes com doença de Chagas complicada por IC. Após a primeira entrevista, coleta do TCLE e de dados previstos na fase de rastreamento, foi feita a randomização dos pacientes em programa estatístico de modo a dividi-los de forma aleatória e balanceada 1:1 em dois grupos de 44 pacientes, os quais receberam respectivamente AF ou atendimento padrão. Com a alocação aleatória, esperou-se a geração de grupos verdadeiramente comparáveis (BUEHLER et al. 2013), de modo que cada paciente tivesse a mesma probabilidade de pertencer a um dos dois grupos de estudo. Assim, esperou-se que fatores como sexo, idade, tempo de doença e outros fossem igualmente distribuídos nos grupos de comparação. A sequência de alocação foi ocultada dos pesquisadores que fizeram o recrutamento pelo uso de envelopes sequencialmente numerados, opacos e lacrados que continham o alocamento do paciente. O nome do paciente e data de nascimento foram escritos no cartão de alocamento presente dentro do envelope. O processo de randomização foi feito por profissional “cego” para os dados coletados na fase de rastreamento. Os profissionais responsáveis por realizar as avaliações previstas nos desfechos eram “cegos” em relação à alocação dos pacientes nos dois grupos deste projeto.

4.2.5. MASCARAMENTO

Os farmacêuticos e o educador físico que coletaram os dados na fase inicial de rastreamento, durante o estudo e ao final do protocolo eram “cegos” para o alocamento dos pacientes entre os dois grupos de estudo.

4.3. TÉCNICAS UTILIZADAS NO PROJETO

4.3.1. TC6M

Todos os testes foram realizados pelo mesmo profissional de saúde com treinamento em Suporte Básico de Vida. O teste foi conduzido pelo profissional com base no guia de TC6M (ATS, 2002). Sendo avaliada a distância que o doente pode andar num período de 6 minutos. Os testes foram realizados num ambiente fechado ao longo de um percurso de 20 m de comprimento, linear e plana. A linha de partida, que marcou o início e o fim de cada 20 m, foi delimitada no chão, usando fita colorida. Os pontos de partida e chegada foram marcados com um cone de trânsito laranja e branco (Figura 5).

Figura 5- Caminho percorrido pelos pacientes no TC6M



Fonte: Autoria própria.

Frequência cardíaca, pressão arterial, saturação de oxigênio no sangue e fadiga (escala de Borg) foram mensurados no início do estudo, no final do teste, e 5 minutos após o paciente

parar de caminhar. Os pacientes não podiam ter feito exercício vigoroso até 2 horas antes do início do teste. Todos os pacientes descansaram por 10 minutos em uma cadeira próxima a posição inicial antes do teste. Os pacientes foram orientados a caminhar o percurso estipulado, tanto quanto suportável, por 6 minutos. Todos os pacientes foram instruídos a auto ajustar a velocidade da caminhada entre relativamente fácil e ligeiramente cansativo e foram autorizados a parar e descansar durante o teste. Essa avaliação foi realizada próximo ao ambiente hospitalar permitindo suporte clínico imediato e acesso a um carrinho de parada. O teste era imediatamente interrompido caso algum dos seguintes sintomas ocorresse: dor no peito, dispneia intolerável, câimbras nas pernas, cambalear, sudorese, e aparência pálida ou acinzentada. A frequência cardíaca máxima preconizada para a idade foi calculada da seguinte forma: $208 - 0,7 \times \text{idade}$ (TANAKA; MONAHAN; SEALS, 2001). O valor da distância máxima preconizada foi calculado de acordo com sexo, idade, peso e altura (ENRIGHT; SHERRILL, 1998).

4.3.2. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

A técnica da entrevista utilizada para avaliação da qualidade de vida foi: SF-36 (short form health survey) (HOBART et al. 2002) e “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” (MLHFQ), adaptados ao português (Anexo 2b) (CARVALHO et al. 2009). A técnica consiste em aplicar o questionário com perguntas e respostas que geram pontuação relacionada à qualidade de vida do paciente. O SF-36 contém 36 questões de múltipla escolha distribuídas em oito domínios, cada um deles avalia uma das seguintes características:

1. Capacidade funcional (10 itens): avalia as limitações do indivíduo em relação à sua capacidade física;
2. Limitação por Aspectos físicos (4 itens): avalia se diminuiu a quantidade de tempo que o paciente se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ou se realizou menos tarefas como consequência de sua saúde física.
3. Dor (2 itens): avalia a intensidade da dor e sua interferência nas atividades diárias;
4. Estado geral de saúde: (5 itens): avalia a percepção do indivíduo em relação à sua saúde;
5. Vitalidade (4 itens): avalia o grau de cansaço e energia;
6. Aspectos sociais (2 itens): analisam a participação do indivíduo em atividades sociais;
7. Limitação por aspectos emocionais (3 itens): avalia se diminuiu a quantidade de

tempo que o paciente se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ou se realizou menos tarefas como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso);

8. Saúde mental (5 itens): investigam comportamentos de ansiedade, depressão e outras questões psicológicas.

Cada domínio é transformado em uma escala variando de 0 a 100, no qual a maior pontuação representa melhor nível de qualidade de vida (HOHMANN et al. 2010; HOBART et al. 2002). Já o MLHFQ é um dos questionários mais usados para avaliar qualidade de vida em pacientes com IC. Consiste em um questionário com 21 itens que cobre as limitações físicas, psicológicas e sociais relacionadas ao quadro de IC. O paciente responde a cada pergunta conforme uma escala que vai de zero (0), que significa nenhuma limitação, até cinco (5), que significa muita intensa limitação. O escore total do MLHFQ é obtido ao se somar o valor dado para cada um dos 21 itens (0 a 105 pontos), onde quanto maior escore significa pior qualidade de vida (KATO et al. 2011).

4.3.3. DADOS DO ECOCARDIOGRAMA

Os ecocardiogramas foram realizados usando o sistema de ultra-som (Vivid 7, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA). As dimensões e medições cardíacas foram obtidas como descrito anteriormente por Nascimento *et al.* (2013). O modo-M foi usado para medir os diâmetros do AE, e do VE no final da diástole (VE_d) e da sístole (VE_s). A FEVE foi determinada pelo método de Simpson, usando imagens em 4- e 2-câmaras obtidas na janela apical. O fluxo mitral foi determinado colocando-se a amostra do Doppler pulsado na extremidade dos folhetos mitrais na janela 4-câmaras. A partir do fluxo mitral, foram determinados os valores máximos da onda E da onda A, razão E/A e o tempo de desaceleração da onda E. A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi avaliada pelo gradiente sistólico de pressão entre o ventrículo e o átrio direitos, obtido através da insuficiência tricúspide analisada pelo Doppler contínuo, somado à estimativa da pressão do átrio direito. A função sistólica do VD foi avaliada pelo Doppler tecidual do anel tricúspideo ao corte apical 4-câmaras pela medida da velocidade máxima do deslocamento miocárdio durante a sístole (S^{VD}). Além disso, foi medido o deslocamento do anel tricúspideo ao modo-M ao corte apical 4-câmaras (TAPSE), conforme recomendado (RUDSKI et al. 2010). O grau de insuficiência mitral foi classificado como leve a grave seguindo o guia internacional (ZOGHBI et al. 2003).

4.3.4. DOSAGEM DE NÍVEL PLASMÁTICO DE BNP

Os níveis plasmáticos de BNP dos pacientes com doença de Chagas foram avaliados a cada 3 meses. A dosagem da concentração plasmática de BNP foi realizada utilizando o kit de de imunoenensaio enzimático BNP-32 (EIA) (“Peninsula Laboratories International”, CA, EUA) de acordo com as instruções do fabricante (Protocolo III).

4.3.5. AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE PRMS

Os PRMs foram avaliados pelo método Dáder de Acompanhamento Farmacoterapêutico (PHARMACEUTICAL CARE RESEARCH GROUP, 2006), o qual se baseia na aplicação de fichas de seguimento para obtenção da história farmacoterapêutica do paciente, que inclui seus problemas de saúde, os medicamentos que utiliza e a avaliação de seu estado clínico no momento da abordagem, para identificar e resolver os possíveis PRMs que o paciente possa estar apresentando. Os PRMs foram classificados conforme o Consenso Brasileiro de AF (OPAS, 2002). Após esta identificação, foram realizadas as intervenções farmacêuticas necessárias para resolver os PRMs e, posteriormente, foram avaliados os resultados. O método Dáder procura identificar e sistematizar as ações no sentido de detectar e resolver os PRMs.

4.3.6. AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO

Para a avaliação da adesão ao tratamento, foi utilizado o método de Morisky (MORISKY et al. 1986). Este método é composto por quatro perguntas que avaliam a probabilidade dos pacientes tomarem os seus medicamentos como prescrito. As perguntas são: Você esquece de tomar os seus medicamentos? Você se preocupa com a hora de tomar os seus medicamentos? Você para de tomar seus medicamentos quando se sente melhor? Você para de tomar seus medicamentos quando se sente pior? Cada resposta “Sim” vale 1 ponto e cada resposta “Não” vale 0. Aqueles pacientes que obtiveram a pontuação 0 foram considerados aderentes ao tratamento e aqueles que obtiveram a pontuação de 1 a 4 foram considerados não aderentes.

4.4 PLANO DE ANÁLISE

O EpiData (versão 3.1) foi usado para a entrada de dados. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar o tipo de distribuição das variáveis estudadas. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio padrão e as com distribuição não normal como mediana \pm intervalo interquartil. Para comparação da frequência de PRMs e adesão entre os grupos, foram calculados a incidência cumulativa e os riscos relativos e o seu intervalo de confiança de 95%. As correlações entre as variáveis estudadas foram testadas pelos coeficientes de correlação Pearson ou Spearman, quando apropriado. Os dados dos níveis séricos de BNP foram transformados pelo log, antes da análise de correlação, uma vez que apresentaram distribuição não normal.

Para todas as variáveis, foram realizadas análises por modelo linear misto utilizando o comando xtmixed no programa Stata 13.0 para verificar o efeito do tratamento sobre as alterações dessas variáveis ao longo do período de intervenção. Foram utilizadas todas as medidas realizadas no grupo controle e no grupo intervenção, independente das perdas que ocorrerem ao longo do período de intervenção, caracterizando uma análise por intenção de tratamento. A variável de interesse foi a interação entre tempo X tratamento, que estima a taxa de alteração da variável de desfecho ao longo do tempo. Todos os testes estatísticos aplicados consideraram significativo um valor de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO TC6M

Na primeira parte deste estudo, 53 pacientes foram convidados a participar. Destes, 13 indivíduos foram excluídos devido à IC descompensada (n=3), dificuldade para caminhar (n=7), aneurisma cerebral (n=1) ou a recusa de colher amostra de sangue para dosagem de BNP (n=2).

Quarenta pacientes com doença de Chagas complicada por IC foram avaliados (19 homens; média de idade de 60 ± 12 anos). A maioria dos pacientes apresentou classe funcional II e, com exceção de um paciente, todos tinham estágio C da forma cardíaca. Os pacientes receberam tratamento para IC de acordo com as diretrizes internacionais de IC (YANCY et al. 2013) (Tabela 3).

A maioria dos pacientes apresentou FEVE abaixo de 35% e disfunção diastólica grau I. A disfunção diastólica não foi classificada em onze pacientes: sete, devido à fibrilação atrial e quatro pacientes devido à insuficiência mitral grave. Cerca de um terço dos pacientes apresentou disfunção sistólica de VD (Tabela 4).

Tabela 3- Características da população de estudo

Demográficos	
Idade, anos	60 ± 12
Sexo Feminino	21 (52,5%)
Masculino	19 (47,5%)
Parâmetros Clínicos	
Classificação (NYHA)	
I	5 (12,5%)
II	26 (65%)
III	9 (22,5%)
Estágio da doença de Chagas	
C	39 (97,5%)
D	1 (2,5%)
IMC, kg/m ²	25,2 ± 4,6
BNP, pg/ml	745 (482-1382)
Tratamento	
Inibidores de ECA	23 (57,5%)
Antagonistas do receptor da angiotensina II	17 (42,5%)
Beta bloqueadores	40 (100%)
Espironolactona	31 (77,5%)
Furosemida	36 (90%)
Varfarina	19 (47,5%)
Digoxina	19 (47,5%)
Amiodarona	13 (32,5%)
Comorbidades	
Hipertensão	9 (22,5%)
Diabetes	8 (20%)
Dislipidemia	7 (17,5%)
AVC	3 (7,5%)
Insuficiência Renal	2 (5%)

AVC= acidente vascular encefálico, BNP= peptídeo natriurético cerebral, ECA= enzima de conversão da angiotensina, IMC= índice de massa corporal, NYHA=New York Heart Association functional class.

Tabela 4- Dados ecocardiográficos

AE, cm	4,6 ± 0,6
VEd, cm	6,8 ± 0,7
VEs, cm	5,6 ± 0,9
FEVE, %	35,1 ± 11,2
E, cm/s	85,8 ± 32,7
E', cm/s	5,2 ± 1,8
Razão E/E'	17,4 ± 6,8
Disfunção diastólica	
Grau I	15 (37,5%)
Grau II	7 (17,5%)
Grau III	7 (17,5%)
Prejudicada	11 (27,5%)
Disfunção Sistólica	
FEVE > 35%	18 (45%)
FEVE ≤ 35%	22 (55%)
Disfunção de VD	
TAPSE, mm	13 (32,5 %)
TAPSE, mm	18,6 ± 4,9
VD S', cm/s	10,2 ± 2,3
Insuficiência Mitral	
Nenhuma	1 (2,5%)
Leve	17 (42,5%)
Moderada	14 (35 %)
Grave	8 (20 %)
PSAP, mmHg	
	42 ± 16

AE = átrio esquerdo, E = velocidade máxima de fluxo mitral na fase de enchimento rápido, E' = velocidade máxima do deslocamento miocárdio no início da diástole, FEVE= fração de ejeção ventricular esquerda, PASP = pressão sistólica da artéria pulmonar, TAPSE= excursão do plano anular tricúspide, VD= ventrículo direito, VD S' = velocidade máxima do deslocamento do anel tricuspídeo durante a sístole, VEd= diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, VEs= diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo.

Apenas dois dos 40 indivíduos (5%) não completaram o TC6M, um por tontura e outro devido a fadiga extrema. Ambos tinham refluxo mitral grave. Assim, foram incluídos 38 indivíduos com dados completos de TC6M para análise. A distância média percorrida foi de 337 ± 105 metros. A frequência cardíaca aumentou 41% no final do TC6M e voltou aos níveis basais 5 minutos após o TC6M. A frequência cardíaca final correspondeu a 54,9±11,2% da frequência cardíaca máxima preconizada para a idade. Pressões arteriais sistólica e diastólica aumentaram 16% e 17%, respectivamente, ao final do TC6M e voltaram aos níveis basais 5 minutos após o TC6M. O nível de saturação de oxigênio não se alterou significativamente durante o TC6M. A percepção de fadiga aumentou 100% durante o TC6M (Tabela 5).

Tabela 5: Parâmetros do TC6M.

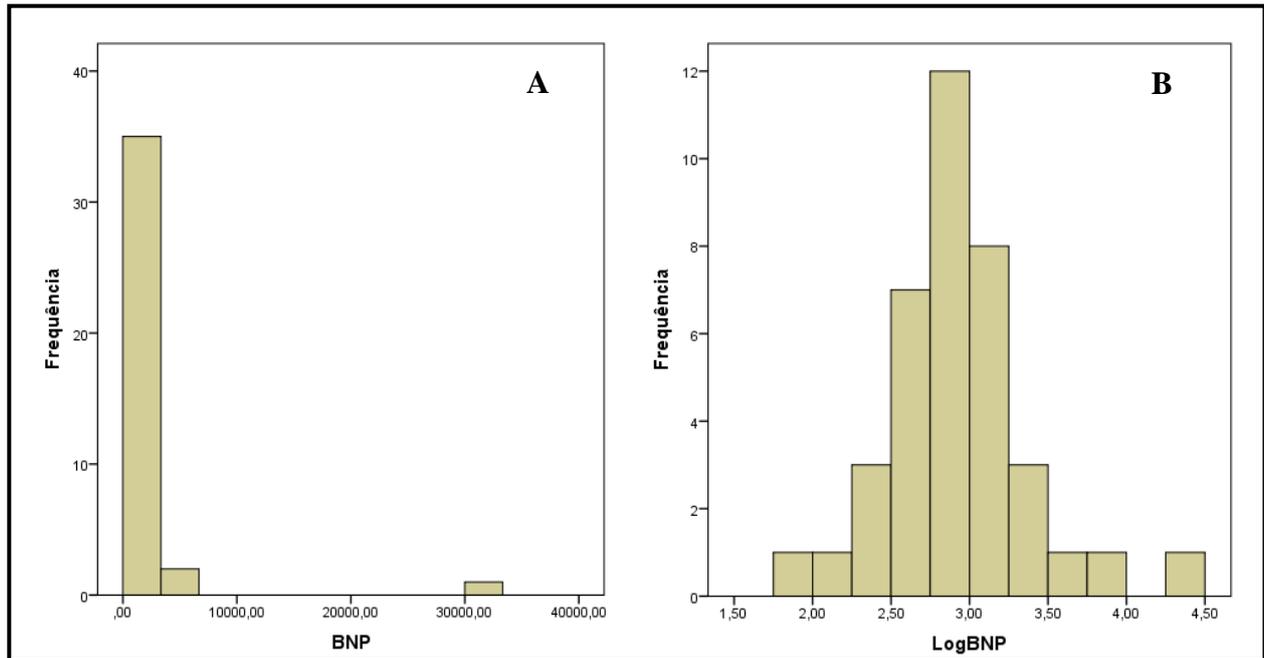
Variável	Basal	Final	5 min depois	P-valor
Frequência Cardíaca, bpm	63,9±9,9	90,2±18,4	67,8±10,6	<0,0001
Pressão Arterial Sistólica, mmHg	100,5±17,6	116,3±21,0	100,7±17,5	<0,0001
Pressão Arterial Diastólica, mmHg	59,0±13,9	69,2±19,4	58,4±12,2	0,003
SpO ² , %	97,6±1,7	97,6±1,5	97,3±1,6	0,30
Fadiga, escala Borg	1,51±1,17	3,03±1,63	1,85±1,13	<0,0001

SpO₂: nível de saturação de oxigênio por oximetria de pulso

Os pacientes que não conseguiram completar o TC6M devido ao cansaço ou tontura apresentaram os níveis séricos de BNP de 480 pg / ml e 990 pg / mL, e FEVE 26% e 46%, respectivamente. Para análise de correlação, foram apenas considerados os dados dos 38 pacientes que completaram o TC6M. Os níveis séricos de BNP tiveram uma distribuição assimétrica que apresentaram normalidade após a transformação logarítmica que permitiu a utilização de teste paramétrico para os estudos de correlação (Figura 6). A distância percorrida no TC6M apresentou correlação negativa com os níveis séricos de BNP após transformação logarítmica ($r = -0,37$; $p = 0,02$; Figura 7; Tabela 6). Contudo, não houve associação significativa entre a distância percorrida no TC6M e a classe funcional ou a idade (Tabela 6). A distância percorrida durante o TC6M também apresentou correlação negativa com a velocidade da onda E, a razão E/E', o grau de insuficiência mitral e a PSAP (Tabela 6).

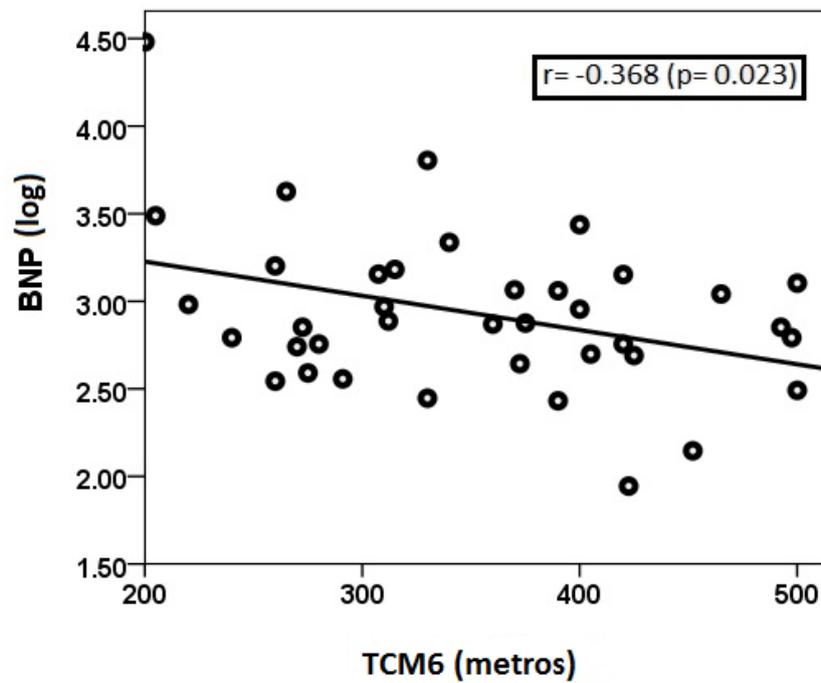
A avaliação da qualidade de vida no mesmo dia do TC6M foi possível para 32 pacientes, uma vez que a ideia dessa correlação surgiu após o início do estudo. A distância percorrida durante o TC6M correlacionou positivamente com vários domínios do SF-36, incluindo a capacidade funcional, a limitação por aspectos físicos, dor no corpo, e negativamente com a pontuação do teste de qualidade de vida MLHFQ (Tabela 6).

Figura 6- Distribuição dos dados de BNP antes (A) e após a transformação logarítmica (B)



Fonte: Autoria própria

Figura 7- Correlação entre BNP, após transformação logarítmica e distância percorrida no TC6M (n = 38)



Fonte: autoria própria

Tabela 6: Correlação entre a distância percorrida durante TC6M e variáveis estudadas

	TC6M (r)	p-valor
Idade	-0,19	0,27
NYHA	-0,15	0,36
BNP	-0,37	0,02
Dados ecocardiográficos		
AE	-0,28	0,08
VEd	-0,08	0,62
VEs	-0,08	0,62
FEVE	0,18	0,27
E	-0,38	0,02
E'	-0,05	0,76
Razão E/E'	-0,32	0,05
Insuficiência Mitral	-0,53	0,0006
PSAP	-0,42	0,02
VD S'	0,15	0,39
TAPSE	-0,16	0,35
Qualidade de vida		
SF-36		
Capacidade funcional	0,46	0,008
Limitação por aspectos físicos	0,37	0,04
Dor	0,43	0,014
Estado geral de saúde	0,183	0,31
Vitalidade	0,34	0,06
Aspectos Sociais	0,17	0,36
Limitação por aspectos emocionais	0,31	0,09
Saúde Mental	0,23	0,2
MLHFQ	-0,54	0,002

MLHFQ=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; SF-36= short form health survey. Outras abreviações estão nas tabelas 3 e 4.

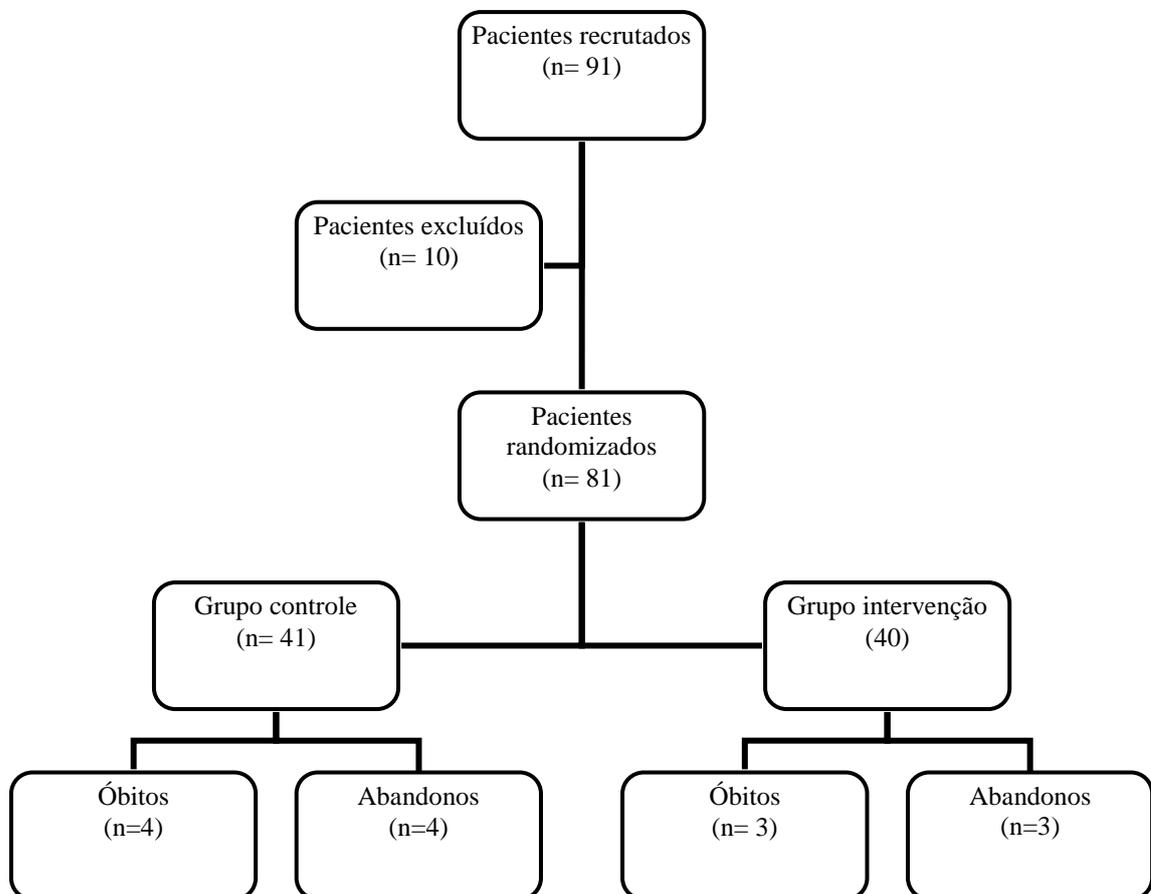
5.2 RESULTADOS DO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

No ensaio clínico randomizado, 91 pacientes foram recrutados. Destes, 10 foram excluídos, 8 por estarem participando de outros projetos de intervenção e 2 com cardiopatia não chagásica, resultando 41 pacientes no grupo controle e 40 no grupo intervenção (Figura 8). Sete pacientes foram a óbito durante o estudo. Destes, três (2 do grupo controle - causas: morte súbita e AVC; 1 do grupo intervenção - causas: septicemia, IC e insuficiência renal) morreram antes da visita de três meses, três (1 do grupo controle - causa: IC; 2 do grupo intervenção - causa: IC) entre as visitas de 3 e 6 meses, e um do grupo controle entre a visita de 9 e 12 meses (causa: IC). A mesma quantidade de pacientes abandonou o seguimento do

estudo. Três (2 do grupo controle e 1 intervenção) abandonaram o seguimento antes da visita de 3 meses, dois (1 de cada grupo) entre a visita de 3 e 6 meses, um do grupo controle entre as visitas de 6 e 9 meses, e 1 do grupo intervenção entre as visitas de 9 e 12 meses.

Aqueles que foram a óbito eram significativamente diferentes dos demais pacientes em relação à FEVE ($p= 0,02$), entretanto aqueles que abandonaram não eram ($p= 0,15$). Não houve diferenças significativas quando essas avaliações foram realizadas dentro de cada grupo.

Figura 8- Progresso dos participantes durante o seguimento do ensaio clínico



Fonte: autoria própria

Os pacientes apresentavam média de idade na sétima década de vida. A maioria dos pacientes era da cor branca e oriundos da Bahia. Além disso, mais de 70% tinham cursado o ensino fundamental. Quanto ao tratamento, os pacientes receberam o manejo terapêutico para IC de acordo com as diretrizes internacionais de IC (YANCY et al. 2013) (Tabela 7).

Tabela 7: Características da população do ensaio clínico

Variável	n= 81
Idade	61,5 ± 11,4
Sexo	
Feminino	42 (51,9%)
Masculino	39 (48,1%)
Cor	
Branca	37 (45,7%)
Parda	30 (37%)
Negra	14 (17,3%)
Estado de origem	
Alagoas	6 (7,4%)
Bahia	21 (25,9 %)
Ceará	9 (11,1%)
Espírito Santo	2 (2,5%)
Goiás	3 (3,7%)
Minas Gerais	16 (19,8%)
Rio de Janeiro	2 (2,5 %)
Sergipe	1 (1,2%)
Pará	1 (1,2%)
Pernambuco	17 (21%)
Piauí	3 (3,7%)
Escolaridade	
Não alfabetizado	10 (12,3%)
Ensino Fundamental	60 (74,1%)
Ensino Médio	11 (13,6%)
Tratamento	
Inibidores de ECA	40 (49,4%)
Antagonistas do receptor da angiotensina II	34 (42%)
Beta bloqueadores	76 (93,8%)
Espironolactona	63 (77,8%)
Furosemida	72 (88,9%)
Varfarina	34 (42%)
Digoxina	28 (34,6%)
Amiodarona	23 (28,4%)
Comorbidades	
Hipertensão	19 (23,5%)
Diabetes	13 (16%)
Dislipidemia	14 (17,3%)
AVC	3 (3,7%)
Insuficiência Renal	2 (2,5%)

A cor foi auto-referida pelo paciente.

As abreviações estão apresentadas na tabela 3.

A maioria dos pacientes apresentava-se em classe funcional II e estava no estágio C da forma cardíaca. As alterações eletrocardiográficas mais comuns eram BRD e o HBAE. A FEVE média era em torno de 36% com cerca de metade dos pacientes com disfunção grave de VE. A disfunção diastólica era altamente prevalente com distribuição similar entre os tipos déficit de relaxamento (grau I), pseudo-normal (grau II) e restritivo (grau III). A disfunção

diastólica não foi classificada em 19 pacientes: 16 devido à fibrilação atrial e três devido à insuficiência mitral grave. Cerca de 30% dos pacientes apresentaram disfunção sistólica de VD (Tabela 8).

As características dos pacientes na linha de base dos grupos estão apresentadas na tabela 9. As variáveis clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas, de qualidade de vida, adesão, PRMs, e nível sérico de BNP apresentavam balanceamento adequado entre os grupos controle e intervenção.

Tabela 8: Parâmetros Clínicos

Variável	n= 81
Classe Funcional (NYHA)	
I	13 (16%)
II	48 (59,3%)
III	20 (24,7%)
Estágio da forma cardíaca da doença de Chagas	
C	74 (91,4%)
D	7 (8,6%)
Eletrocardiograma	
BRD	
1º grau	1(1,2%)
2º grau	4 (4,9%)
3º grau	40 (49,4%)
HBAE	43 (53,1%)
ZEI	13 (16%)
Baixa Voltagem	9 (11,1 %)
Marcapasso	13 (16%)
Tipos de Marcapasso	
DDD	9 (11,1%)
VVI	4 (4,9%)
Fibrilação atrial	16 (20%)
APRV	21 (25,9%)
Ecocardiograma	
AE, cm	4,7±0,7
VEd, cm	8,0±8,8
VEs, cm	5,5±0,8
FEVE, %	36,0±9,9
Razão E/E´	17,6±7,2
E, cm/s	90±33
E´, cm/s	5,4±1,9
Disfunção diastólica	
Normal	2 (2,5%)
Grau I	20 (24,7%)
Grau II	20 (24,7%)
Grau III	20 (24,7%)
Prejudicada	19 (23,5%)
Disfunção Sistólica	
FEVE > 35%	43 (53,09%)
FEVE ≤35%	38 (46,9%)
Disfunção de VD	24 (29,6%)
Insuficiência Mitrál	
Nenhuma	2 (2,5%)
Leve	34 (42%)
Moderada	33 (40,7%)
Grave	12 (14,8%)
PSAP, mmHg	39,7±13,1

DDD= Marcapasso bicameral, VVI = Marcapasso ventricular. As abreviações estão apresentadas na tabela 4.

Tabela 9: Características dos pacientes na linha de base

Variável	Controle (41)	Intervenção (40)
Idade, anos	61,1±11,6	61,8±11,3
Sexo		
Feminino	22 (53,7%)	20 (50%)
Masculino	19 (46,3%)	20 (50%)
Escolaridade		
Não alfabetizado	6 (14,6%)	4 (10%)
Ensino Fundamental	29 (70,7%)	31 (77,5%)
Ensino Médio	6 (14,6%)	5 (12,5%)
Parâmetros Clínicos		
Classe Funcional (NYHA)		
I	7 (17,1%)	6 (15%)
II	21 (51,2%)	27 (67,5%)
III	13 (31,7%)	7 (17,5%)
Estágio da forma cardíaca da doença de Chagas		
C	38 (92,7%)	36 (90%)
D	3 (7,3%)	4 (10%)
Eletrocardiograma		
BRD		
1º grau	0 (0%)	1 (2,5%)
2º grau	2 (4,9%)	2 (5%)
3º grau	21 (51,2%)	19 (47,5%)
HBAE	24 (58,5%)	19 (47,5%)
ZEI	5 (12,2%)	8 (20%)
Baixa Voltagem	7 (17,1%)	2 (5%)
Marcapasso	8 (19,5%)	5 (12,5%)
Tipos de Marcapasso		
DDD	6 (14,6%)	3 (7,5%)
VVI	2 (4,9%)	2 (5,0%)
Fibrilação Atrial	7 (17,1%)	9 (22,5%)
APRV	7 (17,1%)	14 (35%)
Ecocardiograma		
AE, cm	4,6±0,7	4,8±0,7
VEd, cm	8,0±9,8	7,9±7,8
VEs, cm	5,5±0,9	5,5±0,7
FEVE, %	36,7±10,0	35,2±9,7
Razão E/E´	17,8±8,6	17,2±5,5
E, cm/s	86,3±33,4	93,5±31,8
E´, cm/s	5,4±2,0	5,4±1,8
Disfunção diastólica		
Normal	1 (2,4%)	1 (2,5%)
Grau I	10 (24,4%)	10 (25%)
Grau II	12 (29,3%)	8 (20%)
Grau III	10 (24,4%)	10 (25%)
Prejudicada	8 (19,5%)	11 (27,5%)

Disfunção Sistólica		
FEVE > 35%	23 (56,1%)	20 (50%)
FEVE ≤35%	18 (43,9%)	20 (50%)
Disfunção de VD	13 (31,7%)	11 (27,5%)
Insuficiência Mitral		
Nenhuma	0 (0%)	2 (5%)
Leve	15 (36,6%)	19 (47,5%)
Moderada	22 (53,7%)	11 (27,5%)
Grave	4 (9,8%)	8 (20%)
PSAP, mmHg	37,2±14,8	42,3±10,8
Qualidade de vida		
Capacidade Física	41,3 (27,0)	52,6 (27,2)
Limitação por aspectos físicos	40,7 (45,7)	51,2 (42,3)
Dor	56,8 (37,1)	71,0 (29,3)
Estado geral de saúde	51,4 (27,9)	62,2 (20,7)
Vitalidade	48,6 (26,6)	62,9 (25,4)
Aspectos Sociais	73,6 (28,8)	78,3 (29,7)
Limitação por aspectos emocionais	50,5 (46,0)	75,8 (40,6)
Saúde Mental	63,4 (25,1)	66,8 (24,4)
MLHFQ	35,4 (22,2)	28,7 (20,1)
PRM	1,0 (0,7)	1,0 (0,7)
Adesão	1,4 (1,1)	1,3 (1,1)
BNP, pg/mL mediana (IQR)	488,5 (229-2.700,6)	639,4(470,1-1490,1)

MLHFQ=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; BNP= peptídeo natriurético cerebral; PRM= Problema relacionado a medicamento. As abreviações das outras variáveis estão apresentadas na tabela 8.

As médias brutas e variações em relação à linha de base da qualidade de vida, BNP e PRM dos pacientes avaliados durante o seguimento estão apresentadas na tabela 10. O grupo que recebeu a intervenção apresentou melhor capacidade física a partir dos 9 meses de acompanhamento com diferença significativa (17,0 versus -8,9; $p = <0,001$), diferença que continuou significativa até os 12 meses de acompanhamento ($p = <0,001$). O mesmo padrão foi observado para vitalidade. O grupo que recebeu intervenção apresentou aumento da qualidade de vida em relação à limitação por aspectos físicos e aspectos sociais no 6º e 12º meses. Esse mesmo grupo mostrou aumento significativo da qualidade de vida em relação a saúde mental nos primeiros 6 meses, com aumentos significativos nos meses seguintes (9º e 12º). A mesma situação foi observada para MLHFQ, entretanto a observação deve ser diferente, uma vez que a melhora na qualidade de vida por este teste é observada quando a pontuação diminui, mostrando o quanto a IC interfere na qualidade de vida do paciente com essa condição e, portanto, os pacientes da intervenção mostraram diminuição significativa da pontuação no MLHFQ nos tempos citados acima. Houve uma melhora maior do estado geral de saúde nos

pacientes da intervenção em todos os tempos. Nos mesmos tempos, foi observada a diminuição significativa dos PRMs. Os principais PRMs observados foram: falta de adesão, boca amarga, dor no estômago, coceira, tosse, enjoo, tontura e erro de administração. Quanto à adesão do paciente ao tratamento, também foi apresentada diferença significativa no grupo intervenção, na qual a variação foi significativa em todos os tempos. A escala de adesão varia de 0 a 4, onde a menor pontuação significa que o paciente é mais aderente. Neste estudo, observou-se que a pontuação referente à adesão foi diminuindo ao longo do acompanhamento, além disso, essa diferença sempre foi maior no grupo da intervenção. Não houve variações significativas para dor, limitação por aspectos emocionais e BNP em qualquer tempo durante o seguimento (Tabela 10; Figuras 9 e 10). Em relação ao BNP, a distribuição dos dados antes e após a transformação logarítmica está apresentada na figura 11.

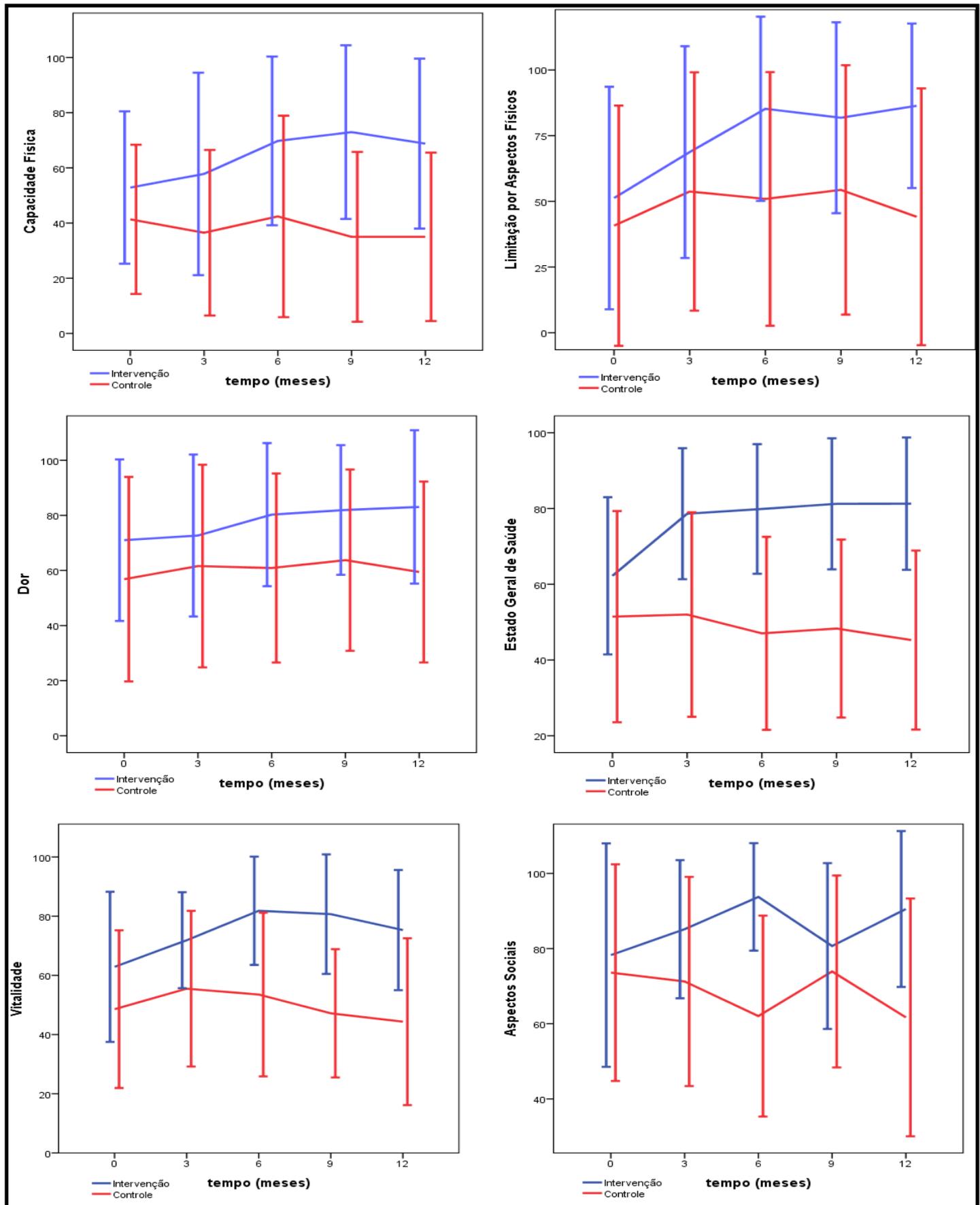
Tabela 10: Médias brutas (desvio padrão) e variações em relação a linha de base (Δ) da qualidade de vida, PRM, adesão e mediana do BNP dos pacientes avaliados durante o seguimento

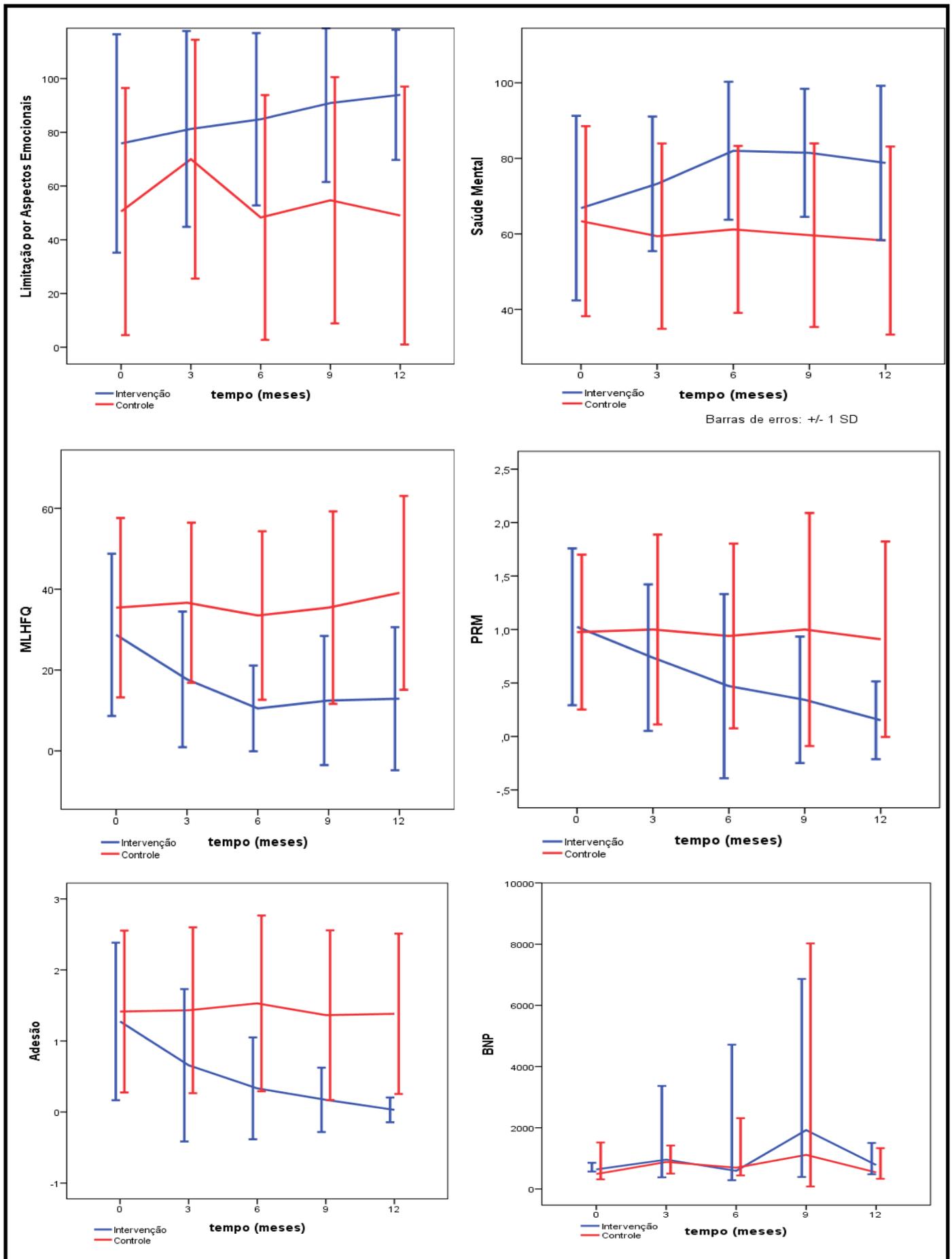
	3 meses (Controle=41 Intervenção=40)			6 meses (Controle=41 Intervenção=40)			9 meses (Controle=41 Intervenção=40)			12 meses (Controle=41 Intervenção=40)		
	Média(dp)	Δ^a	p^a	Média(dp)	Δ^a	p^a	Média(dp)	Δ^a	p^a	Média(dp)	Δ^a	p^a
Capacidade Física												
Controle	36,5 (30,0)	-3,0		42,4 (36,5)	5,2		35,0 (30,8)	-8,9		34,7 (30,9)	-8,5	
Intervenção	57,8 (36,7)	6,4	0,24	69,8 (30,6)	14,9	0,18	72,9 (31,4)	17,0	<0,001	68,4 (30,9)	16,6	<0,001
Limitação por aspectos físicos												
Controle	53,7 (45,4)	13,5		50,9 (48,3)	11,2		54,3 (47,5)	18,2		45,4 (49,0)	5,2	
Intervenção	68,7 (40,3)	13,5	0,99	85,2 (35,1)	36,3	0,05	81,8 (36,3)	26,3	0,53	83,8 (34,2)	34,0	0,01
Dor												
Controle	61,6 (36,8)	5,2		60,9 (34,3)	2,9		63,7 (32,9)	0,7		59,4 (33,3)	0,7	
Intervenção	72,7 (29,4)	3,7	0,88	80,3 (26,0)	7,8	0,59	81,9 (23,5)	11,8	0,24	82,4 (27,7)	11,4	0,19
Estado geral de saúde												
Controle	52,0 (26,9)	-1,7		47,0 (25,5)	-3,2		48,3 (23,5)	-2,3		44,4 (23,5)	-6,1	
Intervenção	78,6 (17,3)	15,4	0,01	79,9 (17,1)	17,2	0,001	81,2 (17,3)	18,0	0,001	81,0 (17,3)	19,4	<0,001
Vitalidade												

Controle	55,5 (26,3)	7,3		53,5 (27,6)	6,2		47,2 (21,7)	-4,4		43,9 (29,5)	-5,8	
Intervenção	71,9 (16,2)	8,2	0,89	81,8 (18,3)	17,5	0,08	80,7 (20,2)	13,0	0,01	74,8 (20,2)	11,5	0,003
Aspectos Sociais												
Controle	71,3 (27,8)	-3,2		62,0 (26,7)	-11,7		73,9 (25,5)	-3,6		62,0 (32,1)	-	13,3
Intervenção	85,2 (18,4)	5,6	0,28	93,8 (14,3)	13,6	0,001	80,7 (22,1)	-1,7	0,80	89,3 (21,6)	7,5	0,002
Limitação por aspectos emocionais												
Controle	69,9 (44,5)	22,1		48,3 (45,6)	2,4		54,7 (45,8)	7,7		50,5 (48,0)	2,4	
Intervenção	81,3 (36,5)	5,2	0,18	84,8 (32,1)	8,1	0,62	90,9 (29,4)	13,9	0,60	91,2 (28,8)	16,0	0,19
Saúde Mental												
Controle	59,4 (24,5)	-2,1		61,2 (22,1)	1,2		59,6 (24,3)	-3,4		58,2 (25,3)	-3,7	
Intervenção	73,3 (17,8)	1,4	0,54	82,0 (18,3)	11,6	0,04	81,4 (16,9)	11,0	0,006	78,2 (20,3)	9,0	0,006
MLHFQ												
Controle	36,65 (19,8)	2,0		33,5 (20,8)	-2,2		35,4 (23,8)	3,8		38,5 (24,1)	4,8	
Intervenção	17,7 (16,8)	-6,8	0,08	10,5 (10,6)	-15,2	0,004	12,4 (16,0)	-10,3	0,002	14,2 (19,1)	-	12,7 <0,001
PRM												
Controle	1,0 (0,89)	0,0		0,94 (0,86)	-0,0		1,00 (1,1)	0,0		0,91 (0,93)	-0,0	
Intervenção	0,74 (0,69)	-0,3	0,07	0,47 (0,86)	-0,6	0,005	0,34 (0,59)	-0,7	<0,001	0,18 (0,39)	-0,9	<0,001
Adesão												
Controle	1,43 (1,17)	0,1		1,49 (1,24)	0,1		1,36 (1,19)	-0,0		1,39 (1,14)	0,0	
Intervenção	0,66 (1,07)	-0,7	0,001	0,33 (0,72)	-1,0	<0,001	0,17 (0,45)	-1,1	<0,001	0,06 (0,24)	-1,3	<0,001
BNP (pg/ml) Mediana(IQR)												
Controle	883,1 (309,4- 1.495)	71,34		695 (435,4- 2.366,2)	1.282,4		1.114,5 (129,3- 7.462)	692,6		507,5 (208,9- 1.590,9)	-	128
Intervenção	957,7 (384,6- 3.121,5)	257,4	0,82	592,4 (352,9- 2.532)	256,7	0,29	1.924,4 (407,7- 5.072,7)	1.931,2	0,41	805,4 (351,8- 2.214,6)	-	130 0,98

^a = Modelo baseado em medidas repetidas incluindo a interação tempo x grupo. As abreviações estão apresentadas na tabela 9

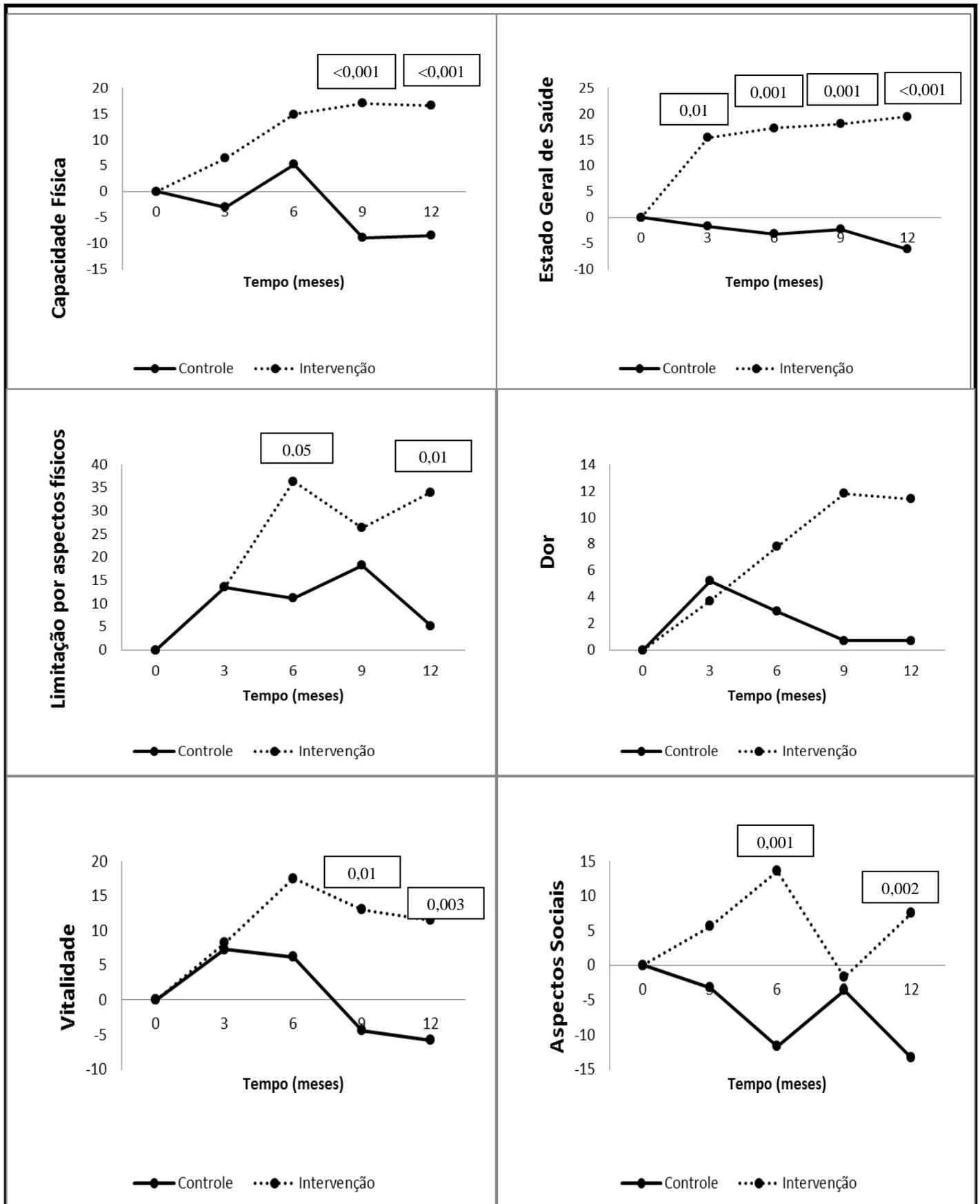
Figura 9: Médias brutas da qualidade de vida, PRM, adesão e medianas do BNP dos grupos intervenção e controle ao longo do seguimento

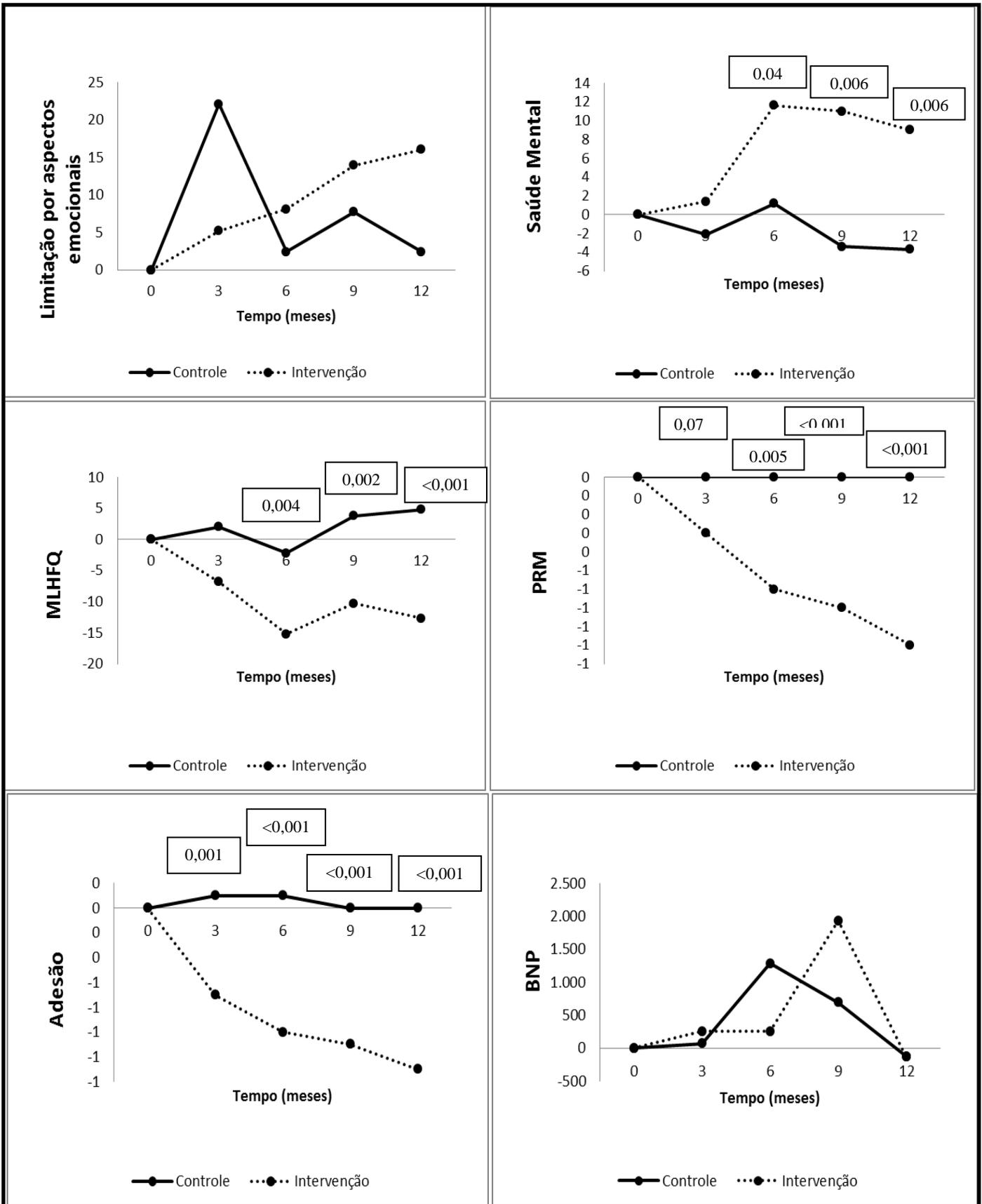




Fonte: autoria própria. MLHFQ=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; BNP= peptídeo natriurético cerebral; PRM= Problema relacionado a medicamento.

Figura 10: Variações da qualidade de vida, PRM, adesão e BNP dos grupos intervenção e controle em relação aos dados da linha de base





Fonte: autoria própria. MLHFQ=Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; BNP= peptídeo natriurético cerebral; PRM= Problema relacionado a medicamento.

6. DISCUSSÃO

6.1 DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO DO TC6M

A doença de Chagas ainda afeta cerca de 6 a 7 milhões de pessoas e a maioria desses pacientes é acompanhada em serviços de saúde com recursos limitados. Além disso, a adoção de métodos e terapias de última geração em todos os serviços de saúde representa um custo alto que não pode ser absorvido pelos sistemas de saúde públicos. Assim, é fundamental que métodos sejam usados para avaliação da gravidade dos pacientes sejam adotados. Isso permite referenciar os pacientes que terão maior benefício quando atendidos em centros terciários. Da mesma forma, a otimização do tratamento clínico através de novas rotinas de atendimento pode melhorar a qualidade de vida e ainda reduzir as internações por IC.

O TC6M é um teste prático, simples e seguro que pode ser extremamente útil para avaliar pacientes com IC por doença de Chagas, já que tem correlação significativa com medidas objetivas da capacidade de exercício (ZUGCK et al. 2000; RILEY et al. 1992; OPASICH et al. 2001) e valor prognóstico na IC (ZUGCK et al. 2000; SHAH et al. 2001). Neste estudo, demonstrou-se a segurança do TC6M em pacientes com IC por doença de Chagas e a correlação entre a distância percorrida durante o TC6M e BNP, parâmetros ecocardiográficos e escores de qualidade de vida. Assim, propõe-se que este método seja utilizado para avaliar os sintomas de fadiga e classe funcional em pacientes ambulatoriais com doença de Chagas, com a finalidade de auxiliar na identificação de pacientes que necessitam de encaminhamento para centros terciários para posterior avaliação e otimização do tratamento.

O TC6M foi realizado de forma segura nos pacientes com doença de Chagas complicada com IC, uma vez que, nenhum dos pacientes apresentou eventos cardíacos durante ou imediatamente após o teste. Além disso, o teste é viável e bem aceito, pois apenas dois pacientes interromperam o exame. A distância percorrida foi semelhante a outros estudos que avaliaram TC6M na IC (CAHALIN et al. 1996; OPASICH et al. 2001) e em pacientes com IC por doença de Chagas (DOURADO et al. 2010). A distância percorrida neste estudo, em média 337 metros, foi menor do que em outro estudo em pacientes com forma cardíaca da doença de Chagas no qual a distância percorrida média foi de 535 metros (COSTA et al. 2017).

A distância média percorrida durante o TC6M foi correlacionada com: o BNP,

parâmetros ecocardiográficos e escores de qualidade de vida. O BNP é liberado pelos cardiomiócitos ventriculares sob alta pressão e em sobrecarga de volume. Na IC, suas concentrações são elevadas, além disso, nesse estado clínico é utilizado como uma ferramenta de prognóstico, inclusive na doença de Chagas (COWIE; MENDEZ, 2002; HERINGER-WALTHER et al. 2005).

Tanto nesse estudo quanto no realizado por SOUSA et al. (2008), o BNP apresentou uma correlação negativa fraca, mas significativa, com a distância percorrida no TC6M. Acredita-se que pelo fato desses pacientes possuírem maior pressão de enchimento do VE, eles tenham uma menor tolerância ao exercício. Por outro lado, outros não encontraram correlação com BNP (HOGENHUIS et al. 2006) ou pressão pulmonar (ZUGCK et al. 2000; OPASICH et al. 2001) e a distância percorrida no TC6M por pacientes com IC devido outras etiologias. A fraca correlação pode ser devido ao fato de que tanto os resultados de BNP quanto de TC6M sofrem a influência de vários fatores. Os níveis séricos de BNP não dependem apenas da pressão de enchimento ventricular esquerda, mas também da idade, sexo, comorbidades associadas e obesidade (COWIE; MENDEZ, 2002; MAISEL et al. 2004), enquanto o TC6M é afetado não só pela gravidade da IC, mas também pela idade, comorbidades e encorajamento verbal fornecido pelo profissional de saúde, entre outros parâmetros não cardiovasculares (FAGGIANO et al. 2004; ATS, 2002; ENRIGHT; SHERRILL, 1998).

A distância percorrida durante o TC6M em nosso estudo não teve correlação com fração de ejeção ou diâmetros do VE, como mostrado por outros trabalhos em pacientes com IC (ROSTAGNO; GENSINI, 2008; ZUGCK et al. 2000, OPASICH et al. 2001, HOGENHUIS et al. 2006). No entanto, outros estudos com pacientes com doença de Chagas mostraram uma correlação fraca, mas significativa, entre fração de ejeção do VE e a distância percorrida durante o TC6M (SOUSA et al. 2008). Por outro lado, houve uma correlação significativa com a função diastólica do VE, PSAP e o grau de insuficiência mitral. Este achado é atribuído ao fato destes parâmetros serem associados com maior pressão de enchimento do VE e, por conseguinte, intolerância ao exercício (ZOGHBI et al. 2003; NAGUEH et al. 2009).

A distância percorrida durante o TC6M é descrita como preditor de mortalidade e piora da IC em indivíduos com essa condição clínica (ZUGCK et al. 2000; SHAH et al. 2001), mas não independente de parâmetros do teste de esforço cardiopulmonar (LUCAS et al. 1999; OPASICH et al. 2001). Esses estudos indicaram que a incapacidade de andar pelo menos 300 m durante o TC6M é importante indicador de desfecho na IC. No nosso estudo, 12 indivíduos (31%) caminharam menos que 300 m e, portanto, possuem risco potencial de apresentarem

eventos cardíacos. O fato de que TC6M não é preditor independente quando o consumo máximo de oxigênio está incluído na análise multivariada (LUCAS et al. 1999; OPASICH et al. 2001) é, provavelmente, devido a correlação significativa que possuem entre si (RILEY et al. 1992; ZUGCK et al. 2000; OPASICH et al. 2001). De fato, em pacientes com forma cardíaca da doença de Chagas, a distância percorrida no TC6M possui correlação positiva significativa com o consumo máximo de oxigênio previsto por teste ergométrico convencional (COSTA et al. 2017). Portanto, ambos os testes (TC6M e teste de esforço cardiopulmonar) oferecem valor de prognóstico e, portanto, reforça a importância do TC6M em áreas carentes onde o teste de esforço cardiopulmonar é raramente disponível.

Os resultados deste estudo também mostraram correlação entre TC6M e escores de qualidade de vida. A distância percorrida durante o TC6M correlacionou positivamente com vários domínios de SF-36 e negativamente com o MLHFQ. Hogenhuis et al. (2006) e Garin *et al.* (2009) também encontraram correlação entre TC6M e escores de qualidade de vida em pacientes com IC. Dourado *et al.* (2010) também observaram correlação negativa entre a pontuação total do MLHFQ e TC6M em pacientes com doença de Chagas e IC.

6.2 DISCUSSÃO DO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

As doenças crônicas como a IC impõem uma grande limitação à qualidade de vida dos pacientes (ZORTEA, 2010) e o sucesso do tratamento da IC é medido não só pelo incremento no tempo de sobrevivência do paciente, mas também na melhora da sua qualidade de vida (SADIK; YOUSIF; MCELNAY, 2005; HUNT et al. 2005; JESSUP et al. 2009).

O valor da AF já foi demonstrado em diversas síndromes clínicas (CORRER et al. 2011; HOHMANN et al. 2010; NETO et al. 2011; CORRÊA et al. 2016). Além disso, especificamente em pacientes com IC, já há dados que apontam que a AF reduz o risco de internação e possivelmente da mortalidade, além de melhorar a tolerância ao exercício e a qualidade de vida. Todos estes benefícios foram relacionados à maior adesão ao tratamento prescrito e à maior dosagem de IECA no grupo de pacientes que recebeu a AF (GATTIS et al. 1999; SADIK; YOUSIF; MCELNAY, 2005; KOSHMAN et al. 2008). Por outro lado, Lowrie *et al.* 2012 não relataram melhora no evento combinado de morte por todas as causas ou admissão hospitalar por agravo da IC em pacientes com disfunção sistólica do VE durante o período de intervenção farmacêutica. Entretanto, neste último trabalho os farmacêuticos envolvidos tiveram apenas breve treinamento e a melhora na prescrição de medicamentos

modificadores do prognóstico foi muito limitada.

Além de avaliar a correlação da qualidade de vida com o TC6M, o presente estudo foi o primeiro a avaliar o benefício da AF na qualidade de vida de pacientes com IC causada especificamente por doença de Chagas. A qualidade de vida foi avaliada através dos formulários SF-36 e MLHFQ, tanto no grupo controle quanto no grupo que recebeu a AF como intervenção. Essas avaliações foram realizadas a cada três meses durante um ano de acompanhamento. Verificou-se a variação da qualidade de vida de cada grupo de acordo com as diferentes medidas no tempo de seguimento. Nos 8 domínios avaliados no SF-36, a capacidade física, a limitação por aspectos físicos, o estado geral de saúde, a vitalidade, os aspectos sociais e a saúde mental apresentaram variações significativas no grupo que recebeu AF em relação ao grupo controle. Sadik, Yousif e Mcelnay (2005) também avaliaram a qualidade de vida de 208 pacientes com IC, sem cardiopatia chagásica, utilizando esses domínios em um ensaio clínico. O grupo de pacientes que recebeu a AF como intervenção foi comparado com grupo controle, e sendo observadas variações significativas ao longo do tempo, indicando que a AF tem papel positivo na qualidade de vida de pacientes com IC. Os domínios dor e limitação por aspectos emocionais do formulário Sf-36 foram os únicos que não apresentaram variações significativas entre os dois grupos. Acredita-se que esse achado é explicado pela falta de queixa de dor e também de fatores emocionais, como tristeza e depressão, pelos pacientes durante o acompanhamento.

Os resultados apresentados pelo do MLHFQ também apresentaram variações significativas, mostrando o impacto positivo desta intervenção. Kato et al. (2011) demonstraram que um alto escore de qualidade de vida em pacientes com IC medido pelo questionário MLHFQ está associado com maior risco de morte por todas as causas ou maior risco combinado de morte cardíaca ou hospitalização devido a IC, o que reforça o valor do escore de qualidade de vida escolhido para ser usado neste estudo.

Os PRMs foram observados durante o estudo e são definidos como: “problemas de saúde, vinculados a farmacoterapia e que interferem ou podem interferir nos resultados esperados do paciente”. Existem 4 categorias de PRMs: relacionados com a necessidade de medicamentos por parte do paciente, efetividade, segurança e falta de adesão. Vários fatores podem ser classificados como PRMs, como o não-acesso ao tratamento medicamentoso necessário, configurado como um tipo de PRM de necessidade, o tratamento farmacológico ineficaz, relacionado à categoria do PRM de efetividade, as Reações Adversas ao Medicamento (RAM) e superdosagem relacionadas à falta de segurança no tratamento, além da não-adesão ao tratamento medicamentoso, uso de polifarmácia e erro de administração

pelo paciente, entre outros. Os PRMs podem levar a morbidade e mortalidade em todo mundo por poder alterar os resultados clínicos esperados e comprometer a qualidade de vida do paciente, além de aumentar os gastos com a saúde, pois prolongam internação e levam à necessidade de novas intervenções terapêuticas (JOHNSON; BOOTMAN, 1997; OPAS, 2002; PHARMACEUTICAL CARE RESEARCH GROUP, 2006). Rolfes *et al.* (2016) mostraram que um desses tipos de PRMs, a RAM, definida como qualquer resposta nociva e não intencional que ocorre com medicamentos em doses habituais, teve um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Neste estudo, os principais PRMs observados foram falta de adesão, boca amarga, dor epigástrica, prurido, tosse, enjoo, tontura e erro de administração. Foi observado que os PRMs diminuíram, ao longo do seguimento, ao mesmo tempo que a qualidade de vida dos pacientes aumentou no grupo que recebeu a AF, mostrando que essa prática é importante na minimização de problemas que possam surgir durante o tratamento e, conseqüentemente, na qualidade de vida dos pacientes.

Como visto acima, a falta de adesão é um tipo de PRM e, portanto, ela foi avaliada neste estudo. A adesão ao tratamento pode ser definida como o cumprimento das instruções médicas ou até mesmo da prescrição medicamentosa pelo paciente, entretanto, além desses, envolve também outros fatores (SABATÉ, 2003). Em nosso, observou-se que a adesão ao longo do tempo aumentou no grupo intervenção. A AF permite um cuidado mais próximo do paciente em relação tratamento, devido a relação farmacêutico-paciente e ajuda na percepção da saúde física e mental do paciente, assim como nas preferências do paciente sobre o tratamento, possibilitando uma maior adesão ao tratamento.

A adesão se refere a outros fatores inerentes à saúde que vão além do simples seguimento da prescrição de medicamentos e envolve aspectos como: fatores socioeconômicos, além de aspectos relacionados ao tratamento, ao paciente e à própria doença (SABATÉ, 2003). Um desses fatores relacionados à adesão é a escolaridade. Estudos compostos por pacientes que, em sua maioria, eram alfabetizados, verificaram que a presença da escolaridade contribuiu para o elevado índice de adesão ao tratamento medicamentoso pelo grupo de pacientes, afirmando que a escolaridade está relacionada à maior adesão (OLIVEIRA; SANTOS; COLET, 2010; GIROTTO *et al.* 2013). Entretanto, alguns trabalhos afirmaram que não há associação entre escolaridade e adesão (CARVALHO *et al.* 2012; SILVA *et al.* 2013). Estudo anterior relatou que pacientes com doença de Chagas compõem um grupo de pacientes com baixo nível socioeconômico, com acesso limitado a serviços de saúde, e baixa escolaridade (OLIVEIRA *et al.* 2011). Entretanto neste estudo, verificou-se que a maioria dos pacientes, em ambos os grupos, era alfabetizada com ensino fundamental

incompleto. Apesar disso, o fato do entrevistado já ter algum grau de alfabetização, pode ter contribuído para um melhor entendimento das orientações dadas em relação à prescrição médica fornecidas pelo farmacêutico durante a AF, além da maior facilidade para segui-la de maneira adequada, uma vez que os pacientes que receberam a AF apresentaram uma boa adesão durante todo o acompanhamento.

O BNP, além de ser correlacionado com o TC6M, também foi avaliado em todos os tempos durante o seguimento. A concentração plasmática de BNP é aumentada em vários estados patológicos, especialmente na IC (COWIE; MENDEZ, 2002). Quanto maiores os níveis desse peptídeo, pior a condição clínica do paciente (POCOCK et al. 2006).

Nossos dados contradizem ao esperado, uma vez que os pacientes que receberam intervenção deveriam apresentar maiores reduções dos níveis plasmáticos de BNP em relação ao grupo controle, entretanto, as variações não foram significativas. Isto pode ser explicado pelo fato que o BNP não é influenciado apenas pelo estado funcional do paciente, mas também por fatores como idade, sexo, comorbidades associadas e obesidade (Pereira-Barreto et al. 2013).

Nossos resultados constituem a base para futuros estudos, em maior escala, para determinar se a adoção da AF também é capaz de prolongar a sobrevida de pacientes com doença de Chagas complicados por IC, que é justamente o grupo de pacientes com maior mortalidade. Desta forma, acredita-se que a contribuição científica deste estudo permite a proposta de inclusão do serviço de atenção AF no atendimento de pacientes portadores de doença de Chagas e IC no âmbito do Sistema Único de Saúde com o intuito de melhorar a qualidade de vida destes pacientes, uma vez que, a melhora da qualidade de vida é de suma importância para promoção da saúde desta população. Além disso, também serve de justificativa para a construção de estudos em maior escala para testar se a AF também pode promover aumento na sobrevida desta população.

Utilizamos na elaboração desse estudo as ferramentas TC6M e AF, uma considerada barata (ATS, 2002, INGLE *et al.*, 2006) e a outra uma redutora de custos de tratamentos (PEREIRA; FREITAS, 2008), respectivamente. Além dessa característica, observou-se também que a AF traz muitos benefícios para a terapia de portadores de IC por doença de Chagas crônica. Portanto, indica-se a adoção dessas práticas em serviços de saúde em área endêmica ou de atenção primária com poucos recursos.

6.3 Limitações e Barreiras

Este trabalho enfrentou algumas barreiras durante sua execução, como a dificuldade na inclusão de pacientes, a falta de colaboração e o abandono do projeto por outros. A dificuldade na inclusão ocorreu devido ao número limitado de pacientes que preenchiam critérios de inclusão ao mesmo tempo que outros projetos de intervenção também recrutavam pacientes ativamente. Alguns pacientes não colaboraram com a coleta da amostra de sangue devido ao desconforto do procedimento. Alguns pacientes abandonaram o projeto ou faltaram a algumas visitas por motivos de mudança para outro estado, moradia distante, e pela falta de adesão ao acompanhamento (consultas e tratamentos).

No entanto, as perdas foram pequenas e não limitaram as conclusões do estudo. Os nossos resultados são limitados à população ambulatorial com doença de Chagas e IC.

Outros fatores também foram limitantes, como o fato de não se poder “cegar” o paciente para qual grupo de atendimento ele participava, se atenção farmacêutica ou atendimento padrão, a não realização de ecocardiograma a cada etapa de avaliação dos pacientes durante o ensaio clínico e, no caso do TC6M, o corredor utilizado ter sido mais curto do que o utilizado em outros estudos da área.

7. CONCLUSÕES

1. O TC6M foi feito de forma segura nos pacientes com doença de Chagas complicada com IC e se mostrou viável, uma vez que, nenhum dos pacientes apresentou eventos cardíacos durante ou imediatamente após o teste.
2. Nesse estudo o BNP apresentou uma correlação negativa fraca, mas significativa, com a distância percorrida no TC6M. A distância percorrida também apresentou correlação negativa com a velocidade da onda E, a razão E/E', o grau de insuficiência mitral e a PSAP.
3. A distância percorrida no TC6M correlacionou-se com qualidade de vida.
4. No ensaio clínico randomizado, observou-se que os domínios do SF-36 e as pontuações do MLHFQ apresentaram variações significativas e melhores no grupo que recebeu a AF e, portanto, concluiu-se que a AF teve influencia positiva na qualidade vida e no tratamento dos pacientes com IC por doença de Chagas durante o seguimento do estudo.
5. Houve redução na frequência de PRMs no grupo intervenção.
6. Também houve melhora da adesão ao tratamento pelos pacientes do grupo intervenção.
7. Não houve variações significativas entre o grupo intervenção e controle ao longo do acompanhamento em relação ao BNP.

Referências

- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med.** v.166, n.1, p. 111-7, jul. 2002.
- ALMEIDA, D. "Insuficiência cardíaca na doença de Chagas." **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, n. 3, 2004.
- ANDRADE, J.A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, Suppl 3, p. 1-47, 2011.
- ARGOLO, A.M. et al. Doença de Chagas e seus principais vetores no Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.
- BUEHLER, A.M. et al. Effect of tight blood glucose control versus conventional control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 31, n. 3, p. 147-60, 2013.
- BRITTO, R.R. SOUSA, L.A.P. Teste de caminhada de seis minutos uma normatização brasileira. **Fisioterapia em movimento**, v. 19, n. 4, p. 49-54, 2006.
- CAHALIN, L.P. et al. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. **Chest**, v. 110, n. 2, p. 325-332, 1996.
- CARVALHO, A.L. et al. Adesão ao tratamento medicamentoso em usuários cadastrados no Programa Hipertensão no município de Teresina (PI). **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v.17, n. 7, p.1885-92, 2012.
- CARVALHO, V.O. et al. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 1, p.39-44, 2009.
- CASTRO, I. et al. I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.97, 2 Suppl, p.1-48, 2011.
- COLUCCI, W.S. et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. **Circulation**, v.94, n.11, p.2800-6, 1996.
- CORRÊA, P.M. et al. Immunosuppressive serum levels in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: pharmaceutical care contribution. **Pharmacy Practice**, v. 14, n. 2, p. 683, 2016.
- CORRER, C.J. et al. Effects of a pharmacotherapy follow-up in community pharmacies on type 2 diabetes patients in Brazil. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v.33, n.2, p. 273-80, 2011.
- CORRER, C.J. OTUKI, M.F. Método Clínico de Atenção Farmacêutica. 22p, Março, 2011.

Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/resources/ipgg/assistencia-farmaceutica/otuki-metodoclinicoparaatencaofarmaceutica.pdf>>. Acesso em 10/12/2016.

COSTA, H.S. et al. Prediction of peak oxygen uptake in patients with Chagas heart disease: value of the six-minute walk test. **International Journal of Cardiology**, v.228, p. 385-7, 2017.

COURA, J.R. Tripanosomose, doença de Chagas. **Ciência e Cultura**, v. 55, n. 1, p. 30-33, 2003.

COURA, J.R. Chagas disease: what is known and what is needed--a background article. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, V. 102, Suppl 1, p. 113-22, 2007.

COWIE, M.R. MENDEZ, G.F. BNP and congestive heart failure. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 44, n. 4, p. 293-321, January 2002.

DIAS, J.C.P. Natural history of Chagas disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.65, n. 4, p. 359-66, 1995.

DIAS, J.C.P. COURA, J.R. Clínica e terapêutica da doença de Chaga: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997.

DIAS, J.C.P. Doença de Chagas: sucessos e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 2020-2021, 2006.

DIAS, J.C.P. et al. Problems and perspectives for Chagas disease control: in search of a realistic analysis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 41, n. 2, p. 193-196, 2008.

DIAS, J.C.P. et al. II Consenso brasileiro em doença de chagas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. ESP, p. 7-86, 2016, 2015.

DOURADO, K.C. et al. Evaluation of the six minute walk test in patients with chronic heart failure associated with Chagas' disease and systemic arterial hypertension. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 405-408, 2010.

ENRIGHT, P.L. SHERRILL, D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, p. 1384-1387, 1998.

FAGGIANO, P. et al. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. **European Journal of Heart Failure**, v. 6, n. 6, p. 687-691, 2004.

GARIN, O. et al. Disease specific health-related quality of life questionnaires for heart failure: a systematic review with meta-analyses. **Quality of Life Research**, v.18, n. 1, p. 71-85, 2009.

GATTIS, W.A. et al. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment

Recommendation and Monitoring (PHARM) Study. **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 16, p. 1939-45, 1999.

GIROTTO, E. et al. Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 6, p. 1763-72, 2013.

GRANGER, C.B. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. **Lancet**, v. 362, n. 9386, p. 772-6, 2003.

HERINGER-WALTHER, S. et al. Brain natriuretic peptide predicts survival in Chagas' disease more effectively than atrial natriuretic peptide. **Heart**, 2005; v. 91, n. 3, p. 385-387, 2005.

HIGUCHI, M.D.E.L. et al. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. **Cardiovascular Research**, v. 60, n. 1, p. 96-107, 2003.

HOBART, J.C. Quality of life measurement after stroke: uses and abuses of the SF-36. **Stroke**, v. 33, n. 5, p. 1348-56, 2002.

HOGENHUIS, J. et al. Correlates of B-type natriuretic peptide and 6-min walk in heart failure patients. **International Journal of Cardiology**, v. 108, n. 1, p. 63-67, 2006.

HOHMANN, C. et al. Health-related quality of life after ischemic stroke: the impact of pharmaceutical interventions on drug therapy (pharmaceutical care concept). **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 8, n. 59, 2010.

HUNT, S.A. et al. Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. **Circulation**, v. 112, n. 12, p. 154-235, 2005.

INGLE, L. et al. Diabetes lowers six-minute walk test performance in heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, p. 1909-10, 2006.

INGLE, L. et al. Cardiorespiratory requirements of the 6-min walk test in older patients with left ventricular systolic dysfunction and no major structural heart disease. **International Journal of Sports Medicine**, v. 28, p. 1-7, 2007.

JESSUP, M. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. **Circulation**, v. 119, n. 14, p. 1977-2016, 2009.

JOHNSON, J.A. BOOTMAN, J.L. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 54, n. 5,

p. 554-8, 1997.

JONG, P. et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. **Lancet**, v. 361, n. 9372, p. 1843-8, 2003.

KATO, N. et al. Quality of life as an independent predictor for cardiac events and death in patients with heart failure. **Circulation Journal**, v. 75, n. 7, p. 1661-9, 2011.

KROPF, S.A. AZEVEDO, N. FERREIRA, L.O. Doença de Chagas: a construção de um fato científico e de um problema de saúde pública no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 5, n. 2, p. 347-365, 2000.

KOSHMAN, S.L. et al. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. **Archives of Internal Medicine journal**, v. 168, v. 7, p. 687-94, 2008.

LANA M, TAFURI WL. **Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas**. In: D. P. NEVES, editores. Parasitologia Humana. ed. São Paulo: Atheneu. 2005.

LAPA, J.S. et al. Dealing with initial inconclusive serological results for chronic Chagas disease in clinical practice. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v.31, n. 6, p. 965-974, 2012.

LOWRIE, R. et al. Pharmacist intervention in primary care to improve outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. **European Heart Journal**, v.33, n. 3, p. 314-24, 2012.

LUCAS, C. et al. The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: aerobic capacity and survival. **American Heart Journal**, v. 138, p. 618-624, 1999.

LUQUETTI, A. O. "Chagas disease—A Recent Meeting on Practical Aspects Applied Meeting of Chagas Disease 4–6 November 1993, Uberaba, Brazil." **International journal for parasitology**, p. 869-871, 1995.

MAISEL, A.S. Et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. **American Heart Journal**, v. 147, n. 6, p. 1078-1084, 2004.

MARTINS-MELO, F.R. et al. Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Acta Tropica**, v.130, p. 167-74, 2014.

MCMURRAY, J.J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European journal of heart failure**, v. 14, n. 8, 803-869, 2012.

MENDES, R.P. et al. Serological diagnosis of Chagas disease: a potential confirmatory assay using preserved protein antigens of *Trypanosoma cruzi*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 35, n. 7, p. 1829-1834, 1997.

MENESES, A.L.L. SÁ, M.L.B. Atenção farmacêutica ao idoso: fundamentos e propostas. **Geriatrics & Gerontologia**, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, Uberaba, MG.

Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical, v. 38, p. 11-4, 2005.

MERIT, HF. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. **Lancet**, v. 353, n. 9169, p. 2001-7, 1999.

MONTEIRO, A.C.B. et al. Doença de Chagas: uma enfermidade descoberta por um brasileiro. **Saúde em Foco**, 2015.

MORALES-BLANHIR, J. E. Teste de caminhada de seis minutos: uma ferramenta valiosa na avaliação do comprometimento pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**; v. 37, n. 1, p. 110-117, 2011.

MOREIRA, M.C. Prognostic value of natriuretic peptides in Chagas' disease: a 3-year follow-up investigation. **Cardiology**, v.110, n. 4, p. 217-25, 2008.

MORISKY, D.E. GREEN, L.W. LEVINE, D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical Care**, v. 24, n. 1, p. 67-74, 1986.

NAGUEH, S.F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 22, n. 2, p. 107-133, 2009.

NARANJO, C.A. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239-45, 1981.

NASCIMENTO, C.A et al. Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic chagas disease. **Journal of the American Society of Echocardiography**, V. 26, n. 12, p. 1424-1433, 2013.

NETO, P.R. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on the coronary heart disease risk in elderly diabetic and hypertensive patients. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 2, p. 249-63, 2011.

OLIVEIRA, B.G. et al. Health-related quality of life in patients with Chagas disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p.150-6, 2011.

OLIVEIRA, K.R.D. SANTOS, F.S.D. COLET, C.F. Adesão ao tratamento medicamentoso pelos portadores de Diabetes Mellitus atendidos em uma Unidade Básica de Saúde no município de Ijuí/RS: um estudo exploratório. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 223-227, 2010.

OLIVEIRA, M.A. Evaluating pharmaceutical services for people living with HIV/AIDS in the city of Rio de Janeiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v.18, n. 5, p. 1429-39, 2002.

OPAS. Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta. Brasília, Organização Panamericana de Saúde. 2002.

OPASICH, C. et al. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? **European Heart Journal**, v. 22, n. 6, p. 488-496, 2001.

PACKER, M. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 21, p. 1349-55, 1996.

PARKER, E.R. SETHI, A. Chagas disease: coming to a place near you. **Dermatology Clinical**, v. 29, n. 1; p. 53-62, 2011.

PEPERA, G. K. et al. Influence of step length on 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. **Physiotherapy**, v. 98, n. 4, p. 325-329, 2012.

PEREIRA-BARRETTO, A.C. et al. Role of BNP levels on the prognosis of decompensated advanced heart failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 3, p. 281-287, 2013.

PEREIRA, L.R.L. FREITAS, A.O. Evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 601-612, 2008.

PHARMACEUTICAL CARE RESEARCH GROUP. Pharmacotherapy Follow-up: The Dader Method (3rd revision: 2005). **Pharmacy Practice**, University of Granada (Spain), v. 4; p. 44-53, 2006.

PITT, B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 10, p. 709-17, 1999.

POCOCK, S.J. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 27, n. 1, p. 65-75, 2006.

PORTELA-LINDOSO, A.A.B. Shikanai-Yasuda, M.A. Doença de Chagas crônica: do xenodiagnóstico e hemocultura à reação em cadeia da polimerase. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p. 107-15, 2003.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **The Lancet infectious diseases**, v. 1, n. 2, p. 92-100, 2001.

RASSI, A. Jr, Rassi A., Marin-Neto, J.A. Chagas disease. **Lancet**, 375, n. 9723, p. 388-402, 2010.

REY L. **Parasitologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RIBEIRO, A.L. et al. Brain natriuretic peptide in Chagas disease: further insights. **Lancet**, v. 362, p. 333, 2003.

RILEY, M. et al. Oxygen consumption during corridor walk testing in chronic cardiac failure. **European Heart Journal**, v. 13, n. 6, p. 789-793, 1992.

ROLFES, L. et al. The Impact of Experiencing Adverse Drug Reactions on the Patient's Quality of Life: A Retrospective Cross-Sectional Study in the Netherlands. **Drug safety**. p. 1-8, 2016.

ROSTAGNO, C. GENSINI, G.F. Six minute walk test: a simple and useful test to evaluate functional capacity in patients with heart failure. **Internal and Emergency Medicine**, v. 3, n. 3, p. 205-212, 2008.

RUDSKI, L.G. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 23, p. 685-713, 2010.

SABATÉ, E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. 2003.

SADIK, A. YOUSIF, M. MCELNAY, J.C. Pharmaceutical care of patients with heart failure. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 2, p. 183-93, 2005.

SHAH, M.R. et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. **American Journal of Cardiology**, v. 88, n. 9, p. 987-993, 2001.

SILVA, C.S. et al. Controle pressórico e adesão/vínculo em hipertensos usuários da Atenção Primária a Saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, n. 3, p. 584-90, 2013.

SOLVD. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 5, p. 293-302, 1991.

SOUSA, L. et al. Six-minute walk test in Chagas cardiomyopathy. **International journal of cardiology**, v. 125, n. 1, p. 139-141, 2008.

SOUZA JUNIOR, A.S. et al. Adverse reactions in Chagas disease patients treated with benznidazole, in the State of Ceara. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 182-7, 2010.

SPERANDIO DA SILVA, G.M. et al. Impact of pharmaceutical care on the quality of life of patients with Chagas disease and heart failure: randomized clinical trial. **Trials**, v. 13, p. 244, 2012.

STOBBAERTS, E. Financiamento Negligenciado. Drugs for neglected diseases initiative. In: <http://www.dndial.org/pt/centro-de-documentacao/dndi-na-imprensa/548-07-06-2013_valor.html>. 2013. Acesso em 22 ago. 2016

VIEIRA, F.S. How pharmacists can contribute to health promotion. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 1, p. 213-20, 2007.

VIOTTI, R.J. et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas

disease cardiomyopathy without heart failure. **Heart**, v. 90, n. 6, p. 655-660, 2004.

TALVANI, A. et al. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in chagasic cardiomyopathy. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 6, p. 645-649, 2004.

TANAKA, H. MONAHAN, K.D. SEALS, D.R. Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 1, p. 153-156, 2001.

YANCY, C.W. Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. **Circulation**, v. 128, n.16, p. 240-327, 2013.

WHO (World Health Organization). Weekly epidemiological record: relevé épidémiologique hebdomadaire. 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/wer/2015/wer9036.pdf>>. Acesso em 22/07/2016.

WHO (World Health Organization). Chagas disease (American trypanosomiasis). 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>>. Acesso em 22/12/2016.

ZOGHBI, W.A et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 16, n. 7, p. 777-802, 2003.

ZORTEA, K. Quality of life in chronic diseases. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 5, p. 661-703, 2010.

ZUGCK, C. et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? **European Heart Journal**, v. 21, n. 7, p. 540-549, 2000.

ANEXOS

Anexo 1. - Termos do Consentimento Livre e Esclarecido. Versão 2.

Instituição – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fiocruz

Projeto De Pesquisa – “**ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA QUALIDADE DE VIDA DE PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**”

Investigadores –Roberto Magalhães Saraiva, Sergio Salles Xavier, Luiz Henrique C. Sangenis, Marcelo Teixeira de Holanda, Mayara da Costa Chambela, Alejandro Marcel Hasslocher Moreno, Pedro Emmanuel A. A. do Brasil e Gilberto Marcelo Sperandio da Silva

Eu _____ fui convidado a participar do projeto De Pesquisa: “ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA QUALIDADE DE VIDA DE PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”.

Informações sobre o estudo

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico sobre os benefícios que a Atenção Farmacêutica possa causar em pacientes com cardiopatia Chagásica. Você foi informado pelo médico ou profissional assistente que sua participação é voluntária, isto é, só participa se quiser e que mesmo não querendo participar desse projeto não trará prejuízo algum no seu tratamento.

Para que você possa tomar a decisão de participar ou não deste estudo, é necessário que saiba que nenhum dado pessoal será informado, tal como seu nome e/ou endereço residencial. Se você resolver participar, será solicitado que você assine este formulário de consentimento informado. Você receberá uma cópia deste documento assinado para seu arquivo.

Por favor, dedique um tempo para ler cuidadosamente as informações a seguir e também para ouvir as explicações fornecidas pelo investigador. Sinta-se livre para perguntar sobre qualquer ponto que não estiver claro ou se quiser receber mais informações. Leve o tempo que for necessário para decidir se deseja ou não participar do estudo.

Caso você concorde, será entrevistado por um membro da equipe desse projeto, que lhe fará algumas perguntas e o farmacêutico poderá realizar um acompanhamento da terapia individual sobre os medicamentos que estão sendo utilizados para a cardiopatia chagásica.

Você será convidado a participar de um teste de caminhada de 6 minutos após a liberação do médico assistente. Esse teste visa avaliar o estado da sua insuficiência cardíaca. Esse teste será executado e supervisionado por profissional habilitado para essa finalidade. O teste de caminhada planejado será feito em 2 dias consecutivos no início do projeto e em 2 dias no fim do projeto, feito preferencialmente pela manhã. Os testes serão realizados pelo menos 2h após sua refeição. Você será instruído a caminhar todo o percurso estipulado, o máximo que conseguir, durante 6 minutos. Você controlará a sua velocidade, podendo ser orientado, no decorrer do teste, a adequar a velocidade da caminhada entre relativamente fácil e ligeiramente cansativo.

Rubrica do Paciente do Estudo: _____ Rubrica do Representante Legal “se houver”:
 _____ Rubrica do membro da equipe que obteve o Termo: _____

Também será realizado um exame de sangue para dosar o BNP a cada três meses. O BNP é uma substância que aumenta em pacientes com coração dilatado devido a doença de Chagas mas que diminui quando o paciente está adequadamente tratado. Para fazer o teste, será obtido uma gota de sangue de seu dedo. O teste será feito no início e ao final do seu acompanhamento.

Você fará também entrevistas com o profissional responsável. Serão preenchidos por você dois formulários para medir sua qualidade de vida a cada três meses, caso você precise de alguma ajuda ou tenha dúvidas, um profissional irá te ajudar a preencher os formulários. Os dados obtidos mostrarão a equipe de saúde qual é a sua percepção sobre o seu estado atual. Tais dados irão auxiliar na modificação de ações e atitudes, com o propósito de contribuir para o seu bem estar.

Caso você concorde em fazer esse acompanhamento, você poderá receber uma consulta farmacêutica mensal. Essas consultas irão facilitar o uso de seus medicamentos.

Confidencialidade

Os resultados obtidos desse estudo serão informados e considerados confidenciais, podendo, no entanto ser divulgados na forma de comunicação científica, mas não será permitida a sua identificação pessoal, o que garante a privacidade.

Benefícios

Os resultados desse estudo poderão te beneficiar, pois poderá permitir maior conhecimento relativo ao tratamento da cardiopatia chagásica, bem como seus tratamentos, reduzindo os possíveis problemas relacionados a medicamentos (PRMs), conseqüentemente aumentando sua qualidade de vida e possivelmente reduzindo problemas futuros.

Riscos e Desconfortos:

Não se espera que o teste de caminhada de 6 minutos represente risco à sua saúde, uma vez que a atividade já é realizada normalmente por você no seu dia-a-dia e a velocidade será escolhida por você. Dentre os desconfortos que poderá sentir momentaneamente estão ficar cansado ou meu coração ficar mais acelerado. Da mesma forma a coleta de sangue na ponta do dedo gera desconforto apenas momentâneo por causa da lanceta utilizada. A técnica utilizada dando preferência à lateral do dedo minimizará o desconforto.

Você pode desistir de participar deste estudo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo no seu atendimento médico ou farmacêutico que recebo neste Instituto.

O profissional responsável explicou o conteúdo dessas informações e se colocou à disposição para responder suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Tem também a liberdade de consultar outros investigadores envolvidos neste estudo quando sentir necessidade. Sua participação é inteiramente voluntária e espontânea. Pode a qualquer momento desistir de participar do estudo sem prejuízo para meu tratamento e acompanhamento.

Também foi informado que poderá esclarecer qualquer dúvida quanto a este estudo com o Dr. Gilberto Marcelo Sperandio da Silva, no Laboratório de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas do IPEC ou pelos telefones 3865-9648.

Rubrica do Paciente do Estudo: _____ Rubrica do Representante Legal “se houver”:
_____ Rubrica do membro da equipe que obteve o Termo: _____

Recebi uma cópia desse termo de consentimento e pela presente aceito voluntariamente em participar deste estudo permitindo, portanto que os procedimentos acima relatados sejam realizados na minha pessoa.

Rio de Janeiro / /

Assinatura do paciente _____

Nome em letra de forma _____

Pesquisador responsável pela assinatura do termo

Nome em letra de forma _____

Assinatura _____ data

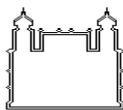
Telefones de contato

Dr. Gilberto Marcelo Sperandio da Silva CRF 6733

Telefone de contacto: (21) 2260-4427 telefax 38659518.

Email: gilberto@ipec.fiocruz.br

Testemunha _____

Anexo 2 – Formulário SF 36 que será usado para medir a Qualidade de Vida.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ



Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1- Em geral você diria que sua saúde é:

- Excelente.....1
 Muito Boa.....2
 Boa.....3
 Ruim.....4
 Muito Ruim.....5

2- Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

- Muito Melhor.....1
 Um Pouco Melhor2
 Quase a Mesma.....3
 Um Pouco Pior.....4
 Muito Pior.....5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. De acordo com a sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando? (circule um número em cada linha)

<i>Atividades</i>	<i>Sim,</i>		
	<i>Sim, muita dificuldade</i>	<i>um pouco de dificuldade</i>	<i>Sem dificuldade</i>
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes intensos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 Km	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas no seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física? (circule um número em cada linha)

	<i>Sim Não</i>	
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de executar seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)? (circule um número em cada linha)

	<i>Sim Não</i>	
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma.....1
 Ligeiramente.....2
 Moderadamente.....3
 Bastante.....4
 Grave.....5
 Muito Grave.....6

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma.....1
 Muito Leve.....2
 Leve.....3
 Moderada.....4
 Grave.....5
 Muito Grave.....6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

- De maneira alguma.....1
 Um pouco.....2
 Moderadamente.....3
 Bastante.....4
 Extremamente).....5

9- Para cada questão abaixo, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas. (circule um número para cada linha)

	<i>Sempre</i>	<i>A maior parte do tempo</i>	<i>Boa parte do tempo</i>	<i>As vezes</i>	<i>Poucas vezes</i>	<i>Nunca</i>
a) Por quanto tempo você se sente cheio de vigor, força, e animado?	6	5	4	4	2	1
b) Por quanto tempo se sente nervosa(o)?	1	2	3	4	5	6
c) Por quanto tempo se sente tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Por quanto tempo se sente calmo ou tranqüilo?	6	5	4	4	2	1
e) Por quanto tempo se sente com muita energia?	6	5	4	4	2	1
f) Por quanto tempo se sente desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Por quanto tempo se sente esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Por quanto tempo se sente uma pessoa feliz?	6	5	4	4	2	1
i) Por quanto tempo se sente cansado?	1	2	3	4	5	6

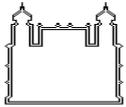
10- Durante as últimas 4 semanas, por quanto tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

- Todo o tempo.....1
 A maior parte do tempo.....2
 Alguma parte do tempo3
 Uma pequena parte do tempo.....4
 Nenhuma parte do tempo.....5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você? (circule um número para cada linha)

	<i>Definitivamente verdadeiro</i>	<i>A maioria das vezes verdadeiro</i>	<i>Não sei</i>	<i>A maioria das vezes falso</i>	<i>Definitivamente falso</i>
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheça	5	4	3	2	1
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	5	4	3	2	1

Anexo 2b – Formulário: “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Tradução para o Português)” adaptado de Carvalho e colaboradores (CARVALHO et al. 2009)



MINISTÉRIO DA SAÚDE

FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ



Durante o último mês seu problema cardíaco o impediu de viver como você queria por quê?
Use a seguinte escala para graduar:

Não	Muito Pouco					Demais
0	1	2	3	4		5

Data __/__/__

1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas ()
2. Obrigando você a sentar ou deitar para descansar durante o dia ()
3. Tornando sua caminhada e subida de escadas difícil ()
4. Tornando seu trabalho doméstico difícil ()
5. Tornando suas saídas de casa difícil ()
6. Tornando difícil dormir bem a noite ()
7. Tornando seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difícil ()
8. Tornando seu trabalho para ganhar a vida difícil ()
9. Tornando seus passatempos, esportes e diversão difícil ()
10. Tornando sua atividade sexual difícil ()
11. Fazendo você comer menos as comidas que você gosta ()
12. Causando falta de ar ()
13. Deixando você cansado, fadigado ou com pouca energia ()
14. Obrigando você a ficar hospitalizado ()
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos ()
16. Causando a você efeitos colaterais das medicações ()
17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos ()
18. Fazendo você sentir uma falta de autocontrole na sua vida ()
19. Fazendo você se preocupar ()
20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas ()
21. Fazendo você sentir-se deprimido ()

Anexo 3

Projeto de Atenção Farmacêutica – Ficha de acompanhamento Farmacoterapêutico

Ficha de coleta individual de Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM)

(Essa seção é para o preenchimento de cada PRM, caso o paciente possua mais de um PRM deve ser preenchido em uma ficha adicional, exemplo caso existam 10 PRM, terá necessidade de 10 fichas).

1.0 - Nº da Ficha: _____
1.1- Data da consulta farmacêutica: ___/___/___
1.2- Consulta: () 1-Inclusão 2- Acompanhamento/seguimento 3- Término do Projeto
1.3- Sequência da Consulta Farmacêutica:
1.4- Nº do prontuário:
1.5- Nome do Farmacêutico Apurador:
1.6- Nome do Paciente:
1.7 - Como usa (sabe como usa)? () 1- Sabe explicar corretamente o uso dos medicamentos 2- Não saber explicar corretamente o uso dos medicamentos.
1.8 - Houve PRM () 0- Não 1- Sim
1.9- Intensidade do PRM () 1- Leve 2- Moderada 3- Grave
1.10 - Sequência do PRM _____
1.11- O paciente deixa de tomar o medicamento por conta do PRM () 0- Não 1- Sim
1.12- Medicamento Genérico responsável pelo PRM _____
1.13- Código ATC/DDD (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/): _____
1.14- Tipo do PRM () 1- Real 2- Potencial
1.15- Categoria do PRM () 1-6 (II Consenso Granada sobre PRM)
1.16- Causa do PRM () 1.Acesso 2.Interação 3.Não adesão 4.Erro de prescrição 5. Erro de dispensação 6.Erro da administração 7.Segurança 8.outros
1.16.1- Causas nível 1 do PRM () 1.Dependente do medicamento 2. Dependentes do doente 3. Dependentes do prescritor 4. Dependentes do Farmacêutico 5. Dependentes do sistema
1.17- Pontuação no Teste de Morisky (1986) _____
1.18- Conclusão do Teste de Moriski () 0- Não Aderente 1- Aderente
1.19- No caso de PRM de segurança qual a pontuação do algoritmo de naranjo: () 1- Definida 2- Provável 3- Possível 4- Duvidosa
1.20- Houve EAM em relação à alteração da prescrição? () 0-Não 1- SIM
1.21 Qual/ Quais medicamento(s)? _____
1.22 Detalhamento: () 1- Retirada 2- Redução da Dose 3- Aumento da dose 4- Inserção de medicamento novo 1.22.1 Segundo medicamento: () 1- Retirada 2- Redução da Dose 3- Aumento da dose 4- Inserção de medicamento novo 1.22.2 Terceiro medicamento: () 1- Retirada 2- Redução da Dose 3- Aumento da dose 4- Inserção de medicamento novo

1.23 Motivo: _____
1.24 Total de Eventos (Quantos medicamentos alterados na prescrição)? _____
1.25 Desfecho da consulta: () 1- inclusão 2- Seguimento 3- Internação 4- Morte 5- Abandono

Anexo 4**Projeto de Atenção Farmacêutica – Ficha de acompanhamento Farmacoterapêutico**

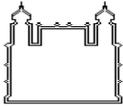
1.0- Formulário de Intervenção (Ficha de coleta individual de Intervenção: Essa seção é para o preenchimento de cada Intervenção, caso o paciente possua mais de uma intervenção deve ser preenchido em uma ficha adicional. Exemplo caso existam 10 intervenções, terá necessidade de 10 fichas. Preencher somente se foi feita alguma intervenção farmacêutica)

1.0 N° da Ficha: _____

1.1- Data da consulta farmacêutica: ___/___/___
1.2- Consulta: () 1-Inclusão 2- Acompanhamento/seguimento 3- Término do Projeto
1.3- Sequência da Consulta Farmacêutica:
1.4- N° do prontuário:
1.5- Nome do Farmacêutico Apurador:
1.6- Nome do Paciente:
1.6.1- Seqüência da Intervenção:
1.7- Data da Intervenção Farmacêutica (IF):
1.8- Intervenção Farmacêutica relativa ao PRM número:
1.9- Intervenção Farmacêutica (IF) () 1- <i>Solicitação do médico para adequação da dose/posologia prescrita;</i> 2- <i>Sugerido aumentar a concentração/posologia do medicamento prescrito;</i> 3- <i>Sugerido diminuir a concentração/posologia do medicamento prescrito;</i> 4- <i>Adequação de duplicidade;</i> 5- <i>Solicitado retificação/complementação da informação técnica omissa/incompleta na prescrição;</i> 6- <i>Sugerido alterar a via de administração do medicamento prescrito;</i> 7- <i>Alertado para a falta na administração do medicamento prescrito para o paciente;</i> 8- <i>Alertado da administração desnecessária do medicamento;</i> 9- <i>Alerta para suspensão do medicamento devido eventos adversos;</i> 10- <i>Alerta de não adesão do paciente aos tratamentos farmacológicos,</i> 11- <i>Treinamento do paciente para tomar os medicamentos.</i>
1.9.1- Intervenção Farmacêutica (IF) ()
1.9.2- Intervenção Farmacêutica (IF) ()
1.9.3- Intervenção Farmacêutica (IF) ()
1.10- Quando mais que uma, quantidade de intervenções para resolver esse PRM ()
1.11- Plano de Intervenção () 1- Comunicação verbal 2- Documentação Interna (prontuário ou na receita)

1.12- Aceita pelo paciente () 0- Não 1- Sim
1.13- Data da aceitação pelo paciente: ___/___/___
1.14- Aceita pelo médico () 0- Não 1- Sim
1.15- Data da aceitação pelo médico: ___/___/___
1.16- Desfecho final do PRM () 0- Não resolvido 1- Resolvido
1.17- Data do Desfecho final: ___/___/___
1.18- Observações Gerais: _____ _____ _____ _____ _____

Anexo 5- Questionário de Adesão adaptado de Morisky et al. (1986)



MINISTÉRIO DA SAÚDE

FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ



Questionário de Adesão

1. Você esquece de tomar os seus medicamentos? () Sim () Não
2. Você se preocupa com a hora de tomar os seus medicamentos? () Sim () Não
3. Você para de tomar seus medicamentos quando se sente melhor? () Sim () Não
4. Você para de tomar seus medicamentos quando se sente pior? () Sim () Não

Pontuação: _____ () Aderente () Não Aderente

OBS: Cada resposta “Sim” vale 1 ponto, e cada resposta “Não” vale 0. Aqueles pacientes que obtiverem a pontuação 0 serão considerados aderentes ao tratamento, e aqueles que obtiverem a pontuação de 1 a 4 serão considerados não aderentes.