

Artigo  
Original

10

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

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

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

FIOCRUZ, Universidade Federal do Rio de Janeiro

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recentemente, a nova classificação de IC recomendada pela ACC/AHA foi adaptada e aplicada em uma coorte de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, tendo o seu valor prognóstico validado através da análise crítica das curvas de sobrevida<sup>11</sup>. Baseado nesse estudo, o atual Consenso de Diagnóstico e Tratamento da Doença de Chagas, apresentado na reunião anual de Uberaba,

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

**Key words:** Chagas disease, Diastolic function, Clinical form

recomenda o uso dessa classificação para a caracterização da gravidade da forma clínica nesses pacientes.

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

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

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

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

## Metodologia

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

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

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

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

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

Foram definidas quatro categorias de função diastólica após análise do enchimento ventricular esquerdo ao fluxo mitral<sup>20,21</sup>.

1. Padrão normal: tempo de desaceleração da onda E mitral (TDM)  $< 220\text{ms}$ ; relação E/A  $> 1$ ; tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV)  $< 100\text{ms}$
2. Déficit do relaxamento: TDM  $> 220\text{ms}$ ; relação E/A  $< 1$ ; TRIV  $> 100\text{ms}$

3. Pseudonormal: refere-se à aparência semelhante a do fluxo mitral normal (TDM entre  $150\text{ms}$  e  $220\text{ms}$ ; E/A entre 1 e 2; TRIV entre  $60\text{ms}$  e  $100\text{ms}$ ). Foram classificados como portadores do padrão pseudonormal os pacientes que apresentavam disfunção sistólica (FE  $< 50\%$ ) e/ou aumento atrial esquerdo.

4. Restritivo: TDM  $< 150\text{ms}$ ; relação E/A  $> 2$ ; TRIV  $< 60\text{ms}$

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

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

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

## Resultados

### Características gerais da população estudada

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

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

**Tabela 1**  
Características clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas da população geral

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

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

**Tabela 2**  
Características ecocardiográficas (variáveis categóricas) da população geral

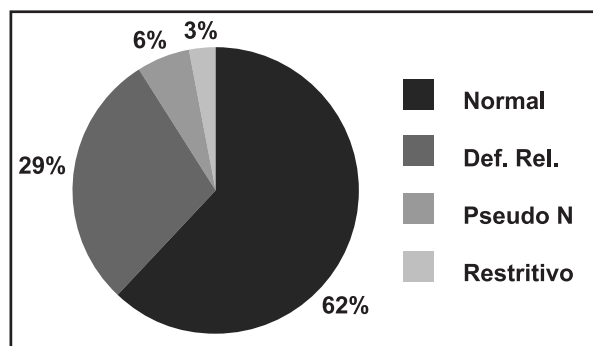
Características	n	%
Ecocardiograma normal	652	72,0%
Função normal*	724	80%
Disfunção leve	65	7,0%
Disfunção moderada	59	6,5%
Disfunção grave	54	6,0%
Aneurisma	114	13,0%
IM moderada	25	3,0%
IM grave	8	1,0%

IM=insuficiência mitral; \*Avaliação subjetiva ao bidimensional

**Tabela 3**  
Características ecocardiográficas (variáveis contínuas) da população geral

Características	Média ±DP
VED (mm)	52,0 ± 7
VES (mm)	34,0 ± 9
Fração de ejeção (%)	62,0 ±13
AE (mm)	34,5 ± 5
Onda E (cm/s)	73,0 ±20
Onda A (cm/s)	62,0 ±18
TRIV (ms)	95,5 ±58
TDM (ms)	206,0 ±49

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



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

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

**Tabela 4**  
Gravidade da forma clínica – Consenso Brasileiro

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

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

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

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

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

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

Tabela 5

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

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

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

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

Tabela 6

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

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

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

Tabela 7

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

Variável	Normal	Déficit Relaxamento	Pseudonormal	Restritivo	Valor p
VED (mm)	50 ± 5	52 ± 7	63 ± 7	70 ± 9	<0,0001*
VES (mm)	31 ± 4	36 ± 9	50 ± 9	61 ± 8	<0,0001
FE (%)	67 ± 6,5	60 ± 14	41 ± 10	26 ± 8	<0,0001
AE (mm)	33 ± 4	35 ± 4	37 ± 4	45 ± 8	<0,0001
Onda E (cm/s)	79 ± 15	54 ± 13	84 ± 19	109 ± 27	<0,0001
Onda A (cm/s)	55 ± 13	78 ± 15	58 ± 20	35 ± 15	<0,0001
TRIV (ms)	86 ± 50	117 ± 72	90 ± 11,5	71 ± 13	<0,0001
TDM (ms)	190 ± 26	252 ± 53	180 ± 40	126 ± 20	<0,0001

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

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

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

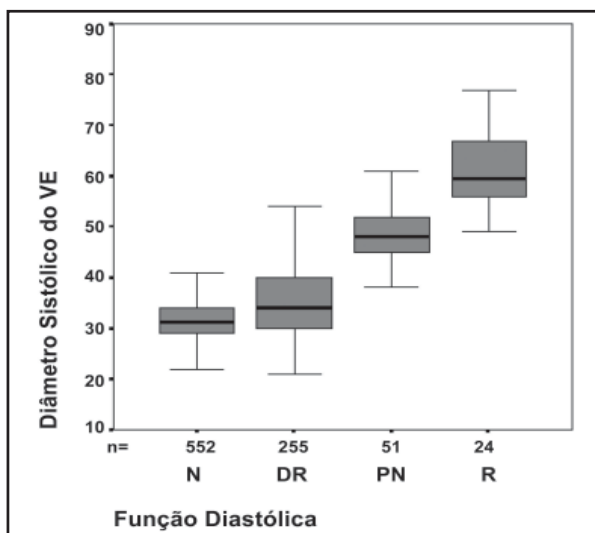


Figura 2

Relação entre os padrões de função diastólica e o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

VE=ventrículo esquerdo; N=normal; DR=déficit do relaxamento; PN=pseudonormal; R=restritivo

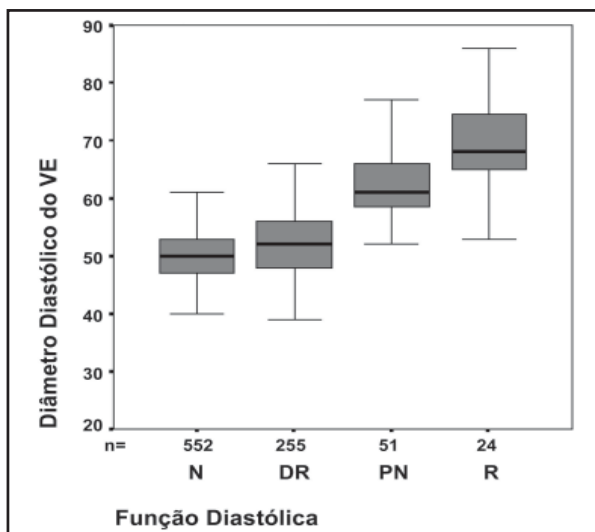


Figura 3

Relação entre os padrões de função diastólica e o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

VE=ventrículo esquerdo; N=normal; DR=déficit do relaxamento; PN=pseudonormal; R=restritivo

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

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

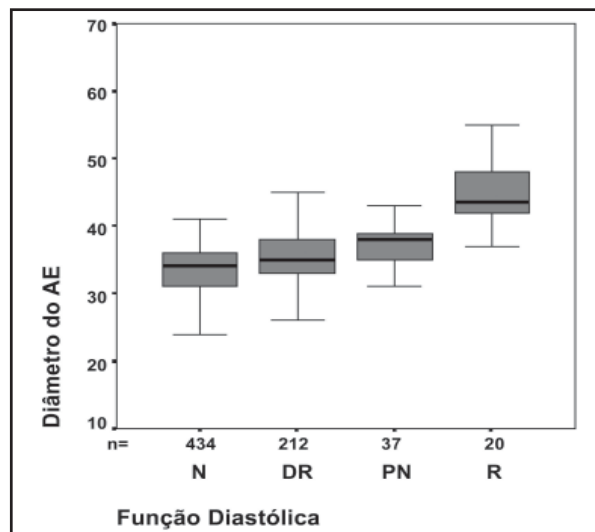


Figura 4

Relação entre os padrões de função diastólica e o diâmetro atrial esquerdo

AE=diâmetro atrial esquerdo; N=normal; DR=déficit do relaxamento; PN=pseudonormal; R=restritivo

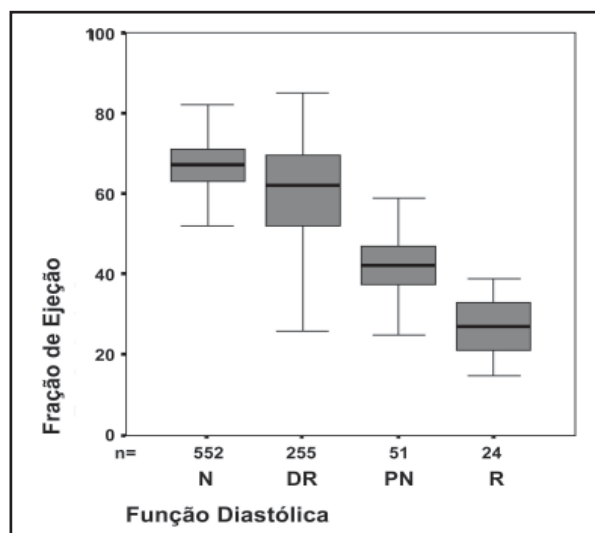


Figura 5

Relação entre os padrões de função diastólica e a fração de ejeção (%)

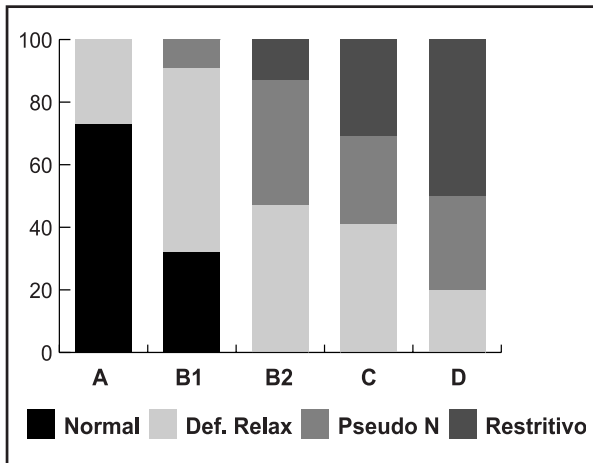
N=normal; DR=déficit do relaxamento; PN=pseudonormal; R=restritivo

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

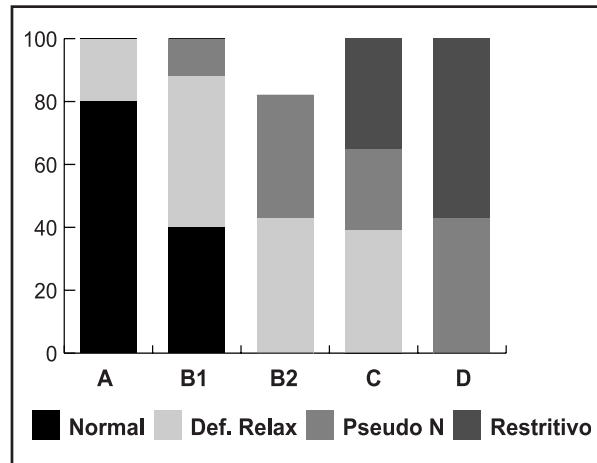
Observa-se, na Tabela 8, que nenhum dos pacientes com grau avançado de disfunção diastólica se apresentava no estágio A. Da mesma forma, a maioria dos pacientes no estágio D apresentava disfunção diastólica avançada, indicando que estágios crescentes de gravidade da forma clínica foram associados à piora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

A relação entre função diastólica e gravidade da forma clínica também foi avaliada na população sem hipertensão arterial sistêmica, estando representada na Tabela 9 e na Figura 7. Observa-se que o mesmo

padrão previamente descrito para a população geral se mantém quando são excluídos os pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica.



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



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

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

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

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

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

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

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

## Discussão

### Características gerais da população

A avaliação da função diastólica foi realizada em uma grande série consecutiva de pacientes com doença de Chagas, com perfil de morbidade

semelhante ao descrito em áreas endêmicas, o que difere dos outros estudos urbanos da literatura, que geralmente incluem pacientes referenciados para centros terciários, com a doença já em sua fase avançada. Foram excluídos apenas os pacientes com cardiopatia não-chagásica.

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

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

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

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

#### **Função diastólica e gravidade da forma clínica**

No manuseio dos pacientes cardiopatas, é essencial entender a importância da avaliação do enchimento ventricular nas várias condições fisiopatológicas que podem acometer o músculo cardíaco. A presença

de anormalidades da função diastólica ocorre precocemente na insuficiência cardíaca, e tem importante valor prognóstico em vários estados patológicos, independentemente do grau de disfunção sistólica, apresentando papel determinante na estratégia terapêutica.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

## Limitações

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

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

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

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

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

## Conclusões

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

## Referências

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