



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Érika Alessandra Pellison Nunes da Costa

**Hipertensão Pulmonar em pacientes com a forma
crônica indeterminada da Doença de Chagas:
epidemiologia, óxido nítrico e parâmetros
ecocardiográficos.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Doenças Tropicais.

Orientador : Prof. Dr. Hugo Hyung Bok Yoo

**Botucatu
2016**

Érika Alessandra Pellison Nunes da Costa

Hipertensão Pulmonar em pacientes com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas: epidemiologia, óxido nítrico e parâmetros ecocardiográficos.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Hyung Bok Yoo.

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Costa, Erika Alessandra Pellison Nunes da.

Hipertensão pulmonar em pacientes com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas: epidemiologia, óxido nítrico e parâmetros ecocardiográficos. / Erika Alessandra Pellison Nunes da Costa. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Hugo Hyung Bok Yoo

Capes: 40101096

1. Cateterismo cardíaco. 2. Ecocardiografia 3. Chagas, Doença de. 4. Hipertensão pulmonar. 5. Óxido nítrico.

Palavras-chave: Cateterismo cardíaco direito; Doença de Chagas; Ecocardiografia; Hipertensão pulmonar; Óxido Nítrico.

“Tudo é ousado para quem nada se atreve”.

Fernando Pessoa.

Dedicatória

Ao Adriano, meu querido esposo, companheiro incansável e incentivador ao longo de doze anos de união.

Ao meu amado filho João Pedro, que embora jovem, soube compreender a importância da pós-graduação na minha vida e viveu o meu sonho com as alegrias e as dificuldades.

Ao meu pai Antonio e minha mãe Maria pelo apoio e perseverança em todos os dias da minha vida.

À minha irmã Karina pelo carinho diário.

A Deus que permitiu que eu chegasse até aqui.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Hugo Yoo por ter acreditado que seria possível e comigo superado os obstáculos dos últimos dois anos.

Aos colaboradores Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin, Prof. Dra Silmeia Zanati Bazan, Dr. Fabio Cardoso Carvalho e Dra Sueli Calvi pelo incentivo, sugestões e realização dos exames complementares.

Às pós-graduandas Alicia Suman, Franciele Capel Tavares e Mariana Gatto pela parceria e amizade dia a dia.

Aos professores Dr. Paulo Câmara Marques Pereira e Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza por serem grandes incentivadores e disponibilizarem os ambulatórios para a pesquisa.

Aos funcionários do departamento de Doenças Tropicais Júlio e André e a minha amiga Michelle por toda colaboração e carinho.

Aos funcionários da Prova de Função Pulmonar, Ecocardiograma e Hemodinâmica por terem cooperado com a realização e agendamento dos exames complementares.

Aos pacientes do Ambulatório de Doenças Tropicais, sem os quais seria impossível a realização do estudo.

A todos que, de alguma maneira contribuíram para que este sonho tornasse realidade, obrigada!

Hipertensão Pulmonar em pacientes com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas: epidemiologia, óxido nítrico e parâmetros ecocardiográficos.

Resumo

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é caracterizada pela elevação sustentada da pressão arterial nos capilares pulmonares, com vasoconstrição e remodelação vascular local. A HAP é definida hemodinamicamente através de valores da pressão arterial pulmonar média em repouso ≥ 25 mmHg, com pressão arterial capilar ≤ 15 mmHg e resistência vascular pulmonar > 3 unidades de Wood. A HAP é considerada como doença rara, cujos estudos epidemiológicos europeus descrevem a incidência de 1 a 2 casos e prevalência de 15 casos de HAP por milhão de habitantes, com predomínio do sexo feminino, na razão de 1,7: 1,0 e média de idade de 37 anos. Objetivo: Determinar a prevalência de Hipertensão Arterial Pulmonar e o possível impacto clínico em pacientes com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas. Estudo transversal e observacional, onde foram incluídos 99 pacientes com a Forma Crônica Indeterminada da Doença de Chagas e 08 controles com ausência da doença. Houve exclusão de doenças prévias que pudessem ocasionar HP. Três grupos foram formados: G1 (controle), G2 (Chagas) e G3 (Chagas com suspeita de HP), através de critérios clínicos e da realização de ecocardiograma. Os indivíduos foram classificados de acordo com a Classe Funcional (NYHA) modificada para HP e submetidos à Espirometria, Teste de Caminhada de Seis Minutos, Dosagem de Óxido Nítrico (NO). Predominaram gênero masculino, com idade de $55,62 \pm 8,71$ anos, Classe Funcional de NYHA: I-II (93,45%) e Espirometrias normais: 88 (82,24%). A dosagem de NO foi estatisticamente significativa $p < 0,05$ ao compararmos os indivíduos com Chagas ao Grupo Controle. Pacientes com suspeita de Hipertensão Pulmonar (HP) detectada no ecocardiograma com Pressão Sistólica Artéria Pulmonar (PSAP) > 40 mmHg, foram submetidos ao Cateterismo Cardíaco Direito e resultou em prevalência de HAP: 1,01%. O indivíduo com HAP tem 48 anos e sexo feminino, compatível com a literatura. A biodisponibilidade elevada dos níveis de NO esteve presente nos pacientes com Chagas com ou sem sintomas de HP. Os dados presentes no estudo reforçam a hipótese de que pacientes com a Forma Crônica Indeterminada da Doença de Chagas sofrem com sobrecarga de volume intravascular associada a processo inflamatório intenso com provável evolução para comprometimento cardíaco.

Palavras Chaves: Hipertensão Arterial Pulmonar; Doença de Chagas, Óxido Nítrico; Ecocardiografia ; Cateterismo Cardíaco Direito.

Abstract

Pulmonary Arterial hypertension (PAH) is characterized by sustained elevation of arterial pressure in pulmonary capillaries, with vasoconstriction and local vascular remodeling. PAH is defined hemodynamically by mean values of Pulmonary Arterial Pressure in repose ≥ 25 mmHg, capillary arterial pressure ≤ 15 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) >240 dynes/sec/cm⁻⁵. PAH is considered a rare disease, with European incidence of 1 to 2 cases and prevalence of 15 cases per million inhabitants, with predominance of females, at a 1.7-to-1.0 ratio, and mean age of 37 years. Objective: determine the prevalence of PAH and its clinical impact on patients with the indeterminate chronic form of Chagas Disease. Observational and transversal study of 99 patients with indeterminate chronic form of Chagas Disease (CD) and 08 control individuals without the disease. Patients with previous pathologies that could provoke Pulmonary Hypertension (PH) were excluded. After realization of echocardiographic exams three groups were formed: G1: control, G2: Chagas and G3: Chagas with suspicion of PH. The individuals were classified according to the Functional Class of the *New York Heart Association (NYHA)*, and submitted to Spirometry, Six-Minute Walking Test and Serum Dosing of Nitric Oxide (NO). This was a predominantly male (54.20%), middle-aged (mean 55.62 ± 8.71 years) cohort of NYHA Functional Class I-II (93.45%) and normal Spirometries (82.24%). During echocardiograph, patients that presented Pulmonary Artery Systolic Pressure (PASP) >40 mmHg were considered to have suspicion of PH and submitted to right cardiac catheterization, resulting in PAH prevalence of 1.01%. The patient with PAH is female, aged 48 years, and presents studied variables compatible with the literature. Elevated NO bioavailability was present in patients with Chagas with or without PH symptoms. The findings of the present study reinforce the hypothesis that patients with the indeterminate chronic form of CD suffer from an overload of intravascular volume associated with an intense inflammatory process with probable evolution to cardiac impairment.

Keywords: Pulmonary Arterial Hypertension; Chagas Disease; Nitric Oxide; Echocardiographic; Right Cardiac Catheterization.

Ilustrações

Quadros:

Quadro 01: Classificação 5º Simpósio de HP- Nice França.....	18
Quadro 02: Classificação Funcional de <i>New York Heart Association</i> modificada para HP/OMS.....	20
Quadro 03: Principais etiologias relacionadas à Hipertensão Pulmonar, adaptada do Guideline ERS: 2015.....	30
Quadro 04: Exames laboratoriais séricos realizados na triagem de possíveis patologias causadoras de Hipertensão Pulmonar.....	30
Quadro 05: Algoritmo do Estudo Hipertensão Pulmonar em pacientes com a Forma Crônica Indeterminada da Doença de Chagas e divisão dos grupos.....	42

Tabelas:

Tabela 01: Características gerais dos três grupos incluídos no estudo.....	43
Tabela 02: Dados do Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6M) dos três grupos incluídos no estudo.....	45
Tabela 03: Dados espirométricos dos indivíduos dos três grupos incluídos no estudo.....	48
Tabela 04: Biodisponibilidade do NO nos três grupos estudados.....	49
Tabela 05: Variáveis ecocardiográficas analisadas nos três grupos incluídos no estudo.....	51
Tabela 06: Características hemodinâmicas dos pacientes com suspeita de HP, após cateterismo cardíaco direito, comparados a valores de referência de normalidade na população adulta.....	52

Gráficos:

Gráfico 01: Distribuição dos Indivíduos de acordo com a Classe Funcional de NYHA.....	44
Gráfico 02: Distância percorrida pelos indivíduos (DC6M Real) em relação à (DC6M Predito).....	46
Gráfico 03: Escala de BORG aplicada nos três grupos pertencentes ao estudo.	47
Gráfico 04: Biodisponibilidade do NO nos três grupos estudados.....	49

Abreviaturas e Siglas:

AD: Átrio Direito

AD (Pm): Pressão Média do Átrio Direito.

AE: Átrio Esquerdo

ALK-1: *Activin Receptor- Like Kinase-1*.

ATS: *American Thoracic Society* : Sociedade Torácica Americana.

BMPR2: *Bone morphogenetic protein receptor*.

BTS: *British Thoracic Society* : Sociedade Torácica Britânica.

CAP (Pm): Pressão Capilar Média da Artéria Pulmonar.

CAV 1: *Caveolin-1*.

cGMP: Guanosina monofosfato cíclico.

CVF: Capacidade Vital Forçada.

CVL: Capacidade Vital Lenta.

D.C.: Débito Cardíaco

DC6m. : Distância percorrida em 6 minutos.

DDVE: Diâmetro Diastólico do VE.

DSVE: Diâmetro Sistólico do VE.

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

EBM: Escala de BORG Modificada.

ECG: Eletrocardiograma

EDTA: Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético.

EED: Esôfago Estômago Duodeno.

eNOS: sintetase endotelial do Óxido Nítrico.

ERP: Espessura Relativa do VE.

FE: Fração Ejeção

FC: Frequência Cardíaca

FR: Frequência Respiratória.

HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar.

HAPI: Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática.

HP: Hipertensão Pulmonar.

HPTEC: Hipertensão Pulmonar por Doença Tromboembólica Crônica.

IC: Índice Cardíaco.

IMC: Índice de Massa Corpórea.

IMVE: Índice de Massa do VE.

iNOS: sintetase induzível do Óxido Nítrico.

KCNK3: Potassium Channel, Two Pore Domain Subfamily K, Member 3.

K-S: Kruskal – Wallis.

NYHA: *New York Heart Association*

nNOS: sintetase neuronal do Óxido Nítrico.

NO: Óxido Nítrico.

NO₋₃: Nitrato.

NO₋₂: Nitrito.

OMS: Organização Mundial de Saúde.

PADias: Pressão Arterial Diastólica.

PAM: Pressão Arterial Média.

PASis: Pressão Arterial Sistólica.

PAD: Pressão Atrial Direita

PMAP: Pressão Média Artéria Pulmonar

PAS: Pressão Arterial Sistêmica.

PSAP: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar.

PSVD: Pressão Sistólica do Ventrículo Direito.

P: Perfil

POAP: Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar.

PA: Pósterio – Anterior.

R1: Reagente 1.

R2: Reagente 2.

RVP: Resistência Vascular Pulmonar

RVS: Resistência Vascular Sistêmica.

Sat O2: Saturação de Oxigênio.

SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

TAPSE: Excursão Sistólica do Plano Anelar Tricúspide.

TC6M: Teste de Caminhada de Seis Minutos.

TP (PS): Pressão Sistólica no Tronco Pulmonar.

TP (Pd): Pressão Diastólica no Tronco Pulmonar.

TP (Pm): Pressão Média no Tronco Pulmonar.

VD: Ventrículo Direito.

VE: Ventrículo Esquerdo.

VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.

Vmx- a: Velocidade do fluxo mitral na fase contração atrial.

Vmx-e: Velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido do VE.

Unidades de Medidas:

1. bpm : batimentos por minutos.
2. cm: centímetros.
3. dinas /seg/cm⁻⁵
4. g: gramas
5. g m²: gramas / metros quadrados.
6. L/min/m²: litros /minutos/metros quadrados.
7. mm: milímetros.
8. mmHg: milímetros de mercúrio.
9. nmol: nano mol
- 10: Woods.

Sumário

I. Introdução.....	17
II. Objetivos.....	26
III. Objetivos Específicos.....	26
IV. Pacientes e Métodos.....	27
V. Análise Estatística.....	40
VI. Resultados.....	52
VII. Discussão.....	53
VIII. Conclusão.....	61
IX. Referências.....	62
X. Anexos.....	70

Hipertensão Pulmonar em pacientes com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas: epidemiologia, óxido nítrico e parâmetros ecocardiográficos.

I. Introdução

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é caracterizada pela elevação sustentada da pressão arterial nos capilares pulmonares, com vasoconstrição e remodelação vascular local^{1,2}. Seja qual for a etiologia causadora da Hipertensão Pulmonar (HP), merece relevância a Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) que gera aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP) culminando em falência ventricular direita e óbito caso tratada inadequadamente³⁻⁶.

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é definida hemodinamicamente através de valores da pressão arterial pulmonar média em repouso ≥ 25 mmHg com pressão arterial capilar ≤ 15 mmHg e resistência vascular pulmonar > 3 unidades de Wood (mmHg X min/l)⁷ ou 240 dinas/seg/cm⁻⁵. Os valores acima descritos são aplicados principalmente na população adulta⁸.

Nos últimos anos o conhecimento sobre Hipertensão Pulmonar (HP) evoluiu de forma consistente, impulsionado pelo desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas^{9,10}.

A HAP é a principal causa de HP. É considerada como doença rara, cujos estudos epidemiológicos europeus descrevem a incidência de 1 a 2 casos e prevalência de 15 casos de HAP por milhão de habitantes. Predomínio do sexo feminino na razão de 1,7: 1,0, média de idade 37 anos e com 6% a 10% por origem hereditária¹¹⁻¹³. No entanto, estudo Francês descreveu incidência de HAP de 5,9 casos por milhão com origem idiopática^{11,14}. Estudo norte-americano descreve incidência da HAP de 1,1 casos e prevalência de 12,4 casos por milhão de habitantes¹².

A Hipertensão Pulmonar (HP) cursa com comprometimento cardiopulmonar grave predominante em indivíduos idosos. Inúmeras patologias clínicas podem estar associadas a HP em várias faixas etárias, elevam a morbidade e comprometem a qualidade de vida do indivíduo.

O curso natural da HP não é totalmente conhecido. Acredita-se na associação e sobreposição de mecanismos multifatoriais de fisiopatologia

subjacentes às doenças cardiopulmonares como obstrução ou destruição da artéria pulmonar, que reduz a capacidade de receber o volume sanguíneo, e conseqüentemente eleva o fluxo e a pressão arterial pulmonar. O aumento da pressão arterial pulmonar causa elevação da resistência vascular e da carga de trabalho por redução do leito vascular e resulta em acréscimo da resistência e da pressão vascular pulmonar. O aumento da carga de trabalho descrito afeta a função ventricular direita que não consegue satisfazer as crescentes demandas e ocasiona hipertrofia, dilatação e insuficiência ventricular direita ^{15,16}.

A HAP tem como ponto de partida a disfunção endotelial que gera um fenômeno complexo causado por diversos estímulos como: insultos mecânicos observados em condições de hiperfluxo característico das cardiopatias congênitas e da hipertensão portal, agressão inflamatória presente nas doenças do colágeno e na infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, mutações genéticas nos casos de HAP hereditária e os mecanismos desconhecidos no caso da forma idiopática ¹⁷.

A HAP é sustentada predominantemente por quatro processos centrais: inflamação, trombose, vasoconstrição e remodelamento proliferativo e obstrutivo ¹⁸.

Estudos recentes de Lapa et. al. identificaram Hipertensão Pulmonar em 50% dos indivíduos, 10% associados a doenças do tecido conectivo e os demais relacionados a Esquistossomose ¹⁹. Olivier Sitbon et. al. realizaram estudo envolvendo 739 pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida com queixas de dispneia e detectaram prevalência de Hipertensão Pulmonar em 0,46% ²⁰.

Em 2013, as etiologias da HP foram revistas em Consenso Mundial realizado em Nice, na França, o “*Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension*”, as etiologias da HP foram apresentadas em cinco grupos, conforme o quadro, a seguir²¹.

Quadro 01: Classificação 5º Simpósio Mundial de HP.

Classificação HP, 5º Simpósio Mundial de HP, Nice, 2013.
Grupo1: Hipertensão Arterial Pulmonar
1.1. Idiopática (HAPI).
1.2. Hereditária:

1.2.1. BMPR2.
1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD-9, CAV1, KCNK3.
1.2.3. Desconhecida.
1.3 Induzida por Drogas e Toxinas.
1.4 Associada a:
1.4.1. Doenças do Tecido Conjuntivo.
1.4.2. Infecção pelo HIV.
1.4.3. Hipertensão Portal.
1.4.4. Doenças Cardíacas Congênitas.
1.4.5. Esquistossomose.
1'. Doença veno-oclusiva pulmonar e/ ou hemangiomatose capilar pulmonar.
1''. Hipertensão pulmonar persistente do recém- nascido.
Grupo2: Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda.
2.1. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE).
2.2. Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.
2.3. Doença valvular.
2.4. Obstrução congênita/ adquirida da via de entrada das 2 vias do VE e miocardiopatias congênitas.
Grupo3: Hipertensão pulmonar devido doenças pulmonares e/ ou hipóxia.
3.1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.
3.2. Doença Pulmonar Intersticial.
3.3. Outras doenças pulmonares com padrão misto: obstrutivo e restritivo.
3.4 Doenças respiratórias do sono.
3.5. Hipoventilação Alveolar.
3.6. Exposição crônica a alta altitude.
3.7. Anomalias do desenvolvimento.
Grupo4: Hipertensão pulmonar por doença tromboembólica crônica (HPTEC) e outras obstruções da artéria pulmonar.
Grupo5: Hipertensão pulmonar por mecanismo multifatorial e/ou desconhecido.
5.1. Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, síndromes

mieloproliferativas.
5.2. Doenças sistêmicas: Sarcoidose, Histiocitose pulmonar de Langerhans, Linfangioleiomiomatose.
5.3. Doenças Metabólicas: doenças do armazenamento do glicogênio, doença de Gaucher, tireoidopatias.
5.4. Outras: tumores, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, Hipertensão pulmonar segmentar.

A clínica da HAP é descrita por sintomas de dispneia inicialmente ao esforço e posteriormente ao repouso. A Classificação Funcional de *New York Heart Association* (NYHA) modificada para HP avalia o grau de progressão da dispneia, a qualidade de vida e resposta terapêutica visando possíveis intervenções^{21,22}.

Quadro2: Classificação Funcional de Hipertensão Pulmonar (HP) modificada após a Classificação funcional de *New York Heart Association* de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 1998.

Classe	Perfil de sintomatologia
Classe I	Doença presente sem limitar a vida. Ausência de sintomas durante atividades cotidianas, com limitação para esforços semelhantes à esperada em indivíduos saudáveis.
Classe II	Discreta limitação às atividades físicas, assintomático ao repouso, apresenta dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope desencadeadas em atividades físicas habituais.
Classe III	Importante limitação às atividades físicas, assintomático ao repouso, dispneia e/ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope com esforços menores que as atividades habituais.
Classe IV	Sintomas em repouso. Indivíduos com incapacidade de realizar qualquer atividade física. Dispneia e/ou fadiga podem ocorrer em repouso e o desconforto aumenta com qualquer esforço. Há sinais de insuficiência cardíaca direita.

NYHA: *New York Heart Association*; OMS: *Organização Mundial de Saúde*.

A fadiga presente no indivíduo com HP pode relacionar-se ao baixo débito

cardíaco com caráter progressivo e ser indicativo de disfunção ventricular direita secundária. A ortopneia frequente em indivíduos com HAP pré-capilar ou mista é relatada também em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Outros sintomas são descritos, tais como: dispneia paroxística noturna, precordialgia tipo anginosa aos esforços acompanhada por dor torácica em 25% a 50% dos indivíduos com ou sem tosse persistente, palpitações consequentes a arritmias, síncope por baixo débito cardíaco e episódios de hemoptise por possível tromboembolismo crônico⁴.

Óxido Nítrico

Estudos recentes relacionam o Óxido Nítrico (NO) com processos fisiopatológicos pulmonares associados ao tônus vascular e a função plaquetária. O NO atua como um fator de relaxamento derivado do endotélio e mediador endógeno vasoativo que contribui para a homeostase vascular²³.

A biodisponibilidade do NO parece estar alterada em doenças pulmonares, com elevação nos quadros associados à redução da sua síntese, principalmente em doenças caracterizadas por aumento da pressão arterial pulmonar como a HAP²⁴.

No organismo, o NO é sintetizado a partir do *aminoácido L-arginina* por meio de uma reação catalisada por enzimas *as nitric oxide synthases* (NOS, óxido nítrico sintases) que convertem a L-arginina em NO e L- citrulina na presença de dois co - substratos o oxigênio e o nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida. Os principais efeitos do NO são por meio da ativação da guanilato ciclase que leva a um aumento da formação do *Cyclic Guanosine Monophosphate* (cGMP, Guanosina Monofosfato Cíclico) intracelular^{25,26}.

As três isoformas conhecidas das NOS foram identificadas no pulmão, sendo duas delas constitutivamente expressas mais intensamente nos corpos neuronais (nNOS) e nas células endoteliais dos vasos pulmonares (eNOS). Uma isoforma induzível (iNOS) é encontrada nos macrófagos alveolares, sendo sua expressão regulada por mediadores inflamatórios^{27,28}.

Duas isoformas a nNOS e eNOS são reguladas por íons cálcio e Calmodulina . A liberação de NO ocorre em pequenas quantidades (nanomolares) e em picos de curta duração. Apesar da produção mínima de NO pelas NOS, os níveis existentes são suficientes para manter estável o tônus vascular sistêmico basal

vasodilatado, inibir a interação de leucócitos e deste modo inibir a agregação plaquetária e controlar a proliferação celular²⁹.

Em situações adversas como a diminuição da expressão da eNOS ocasionada por diminuição dos níveis basais de NO ou quando ocorre elevação do consumo do NO por espécies reativas do oxigênio como no estresse oxidativo, instala-se um fenômeno descrito como disfunção endotelial. Este processo afeta a circulação pulmonar e pode gerar HP³⁰⁻³³.

Alguns estudos mostram a expressão eNOS inalterada ou aumentada nos pulmões de pacientes com HP. Esta controvérsia seria explicada por divergências metodológicas, pela seleção de pacientes em diferentes estágios e/ou gravidade da HAP ou por aumento na atividade da arginase II, enzima que compete com a NOS pelo substrato L-arginina, levando à diminuição da produção de NO em pacientes com HAP^{34, 35,26}.

É possível que a diminuição dos níveis plasmáticos de L-arginina em pacientes com HAP possa contribuir para a diminuição da síntese do NO nestes indivíduos. Além disso, o análogo endógeno da L-arginina, *asymmetric dimethyl arginine*, inibe o transporte de L-arginina e a síntese de NO e quando em concentrações elevadas no plasma de pacientes com HAPI, correlaciona-se positivamente com a mortalidade^{36,37}.

Dados experimentais recentes sugerem que a produção de NO em maior quantidade pela iNOS possa ter efeitos nocivos sobre a circulação pulmonar em condições patológicas acompanhadas por intensa inflamação, como na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e processos infecciosos pulmonares agudos³⁸.

O NO pode estar aumentado em pacientes com cardiopatias, inclusive em pacientes com a forma cardíaca da Doença de Chagas onde produziram altos níveis plasmáticos de NO, reforçando o papel do NO sistêmico na cardiopatia dilatada³⁹⁻⁴¹.

Este estudo até o momento, não encontrou descrições literárias relacionando: NO, Hipertensão Arterial Pulmonar e a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas.

A Doença de Chagas continua sendo descrita com uma patologia de importante impacto socioeconômico na América Latina. Foi descoberta pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas em 1909 em Minas Gerais, ao visualizar numerosos flagelados no intestino de hemípteros com características morfológicas

de um protozoário, classificou-os como trypanossoma⁴². É considerada uma antroponose causada pelo protozoário flagelado *Trypanossoma cruzi* e por vetores triatomíneos da família Reduviidae, insetos hematófagos conhecidos como barbeiros, chupanças ou bicudos. O *Trypanossoma cruzi* é o principal protagonista da Doença de Chagas, cujo ciclo evolutivo obrigatoriamente inclui passagem por diversos hospedeiros, entre eles: homem, insetos hemípteros, hematófagos e barbeiros. No entanto, qualquer mamífero pode albergá-lo e tornar-se infectado ou simplesmente cumprir a função de reservatório no ciclo do parasita. A transmissão ocorre através da deposição do *Trypanossoma cruzi* presente nas fezes do triatomíneo. O trypanossoma penetra nos tecidos cutâneos, mucosas e multiplica-se, e posteriormente atinge a corrente sanguínea do indivíduo^{43,44}.

A Doença de Chagas encontra-se amplamente distribuída desde o sul dos Estados Unidos até o sul da Argentina, aproximadamente 21 países são endêmicos. Durante a década de 70 intensas campanhas ocorreram visando a eliminação do vetor. Na década de 90 foi considerada doença parasitária com relevante impacto socioeconômico, principalmente na América Latina, estimava-se que 45 mil pessoas morriam pela doença e atualmente 12.500 todo ano. Em 2010, acreditava-se que existiam mais de 10 milhões de pessoas infectadas mundialmente, na América Latina 5,7 milhões, sendo 10% da população da Bolívia⁴⁵⁻⁴⁸. Estima-se que nos Estados Unidos possam existir 300.000 infectados pelo *cruzi* e na Europa entre 180 a 200 mil pessoas infectadas, com elevada concentração na Espanha, devido à presença de imigrantes oriundos do Equador, Argentina, Bolívia e Peru. É doença emergente nos Estados Unidos e na Europa associada principalmente à imigração de latinos para estes países⁴⁷⁻⁵¹. No Brasil acredita-se que três milhões de pessoas possam ter a doença, nos últimos anos várias regiões caracterizavam-se como áreas endêmicas, provavelmente por persistência de focos residuais do *Triatoma infestans*, com achados episódicos em alguns estados e pela existência de grande número de espécies autóctones ou potencialmente vetoras como: *Panstrongylus megistus*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma pseudomaculata* e da emergência de novas espécies como: *Triatoma rubrovaria* e *Panstrongylus lutzii*⁴⁷.

Entre 60% e 70% dos pacientes com Chagas crônico possuem a forma indeterminada encontram-se assintomáticos ou oligoassintomáticos e os demais as formas cardíaca, digestiva ou mista. Acredita-se que os sintomas que determinam a

forma clínica da Doença de Chagas manifestem-se entre dez e trinta anos após a infecção aguda⁴⁷.

Revisões de artigos publicados entre 1985 e 2006 descrevem a morte súbita em indivíduos com a forma crônica da Chagas, considerados clinicamente “saudáveis“, como possível causa o comprometimento cardiovascular não diagnosticado precocemente⁵². No mesmo período, estudo realizado no Estado de São Paulo descreveu 40.000 óbitos, sendo 34.915 (87,29%) apenas com diagnóstico de Chagas e ausência de comorbidades descritas, predomínio do sexo masculino e idade entre 55- 64 anos⁵³.

A Doença de Chagas apresenta-se com curso e prognóstico variáveis. Sintomas como palpitação, síncope, fraqueza podem estar relacionados a eventos fisiopatológicos encontrados na história natural da Doença de Chagas, tornando-se necessário diagnosticar possível comprometimento cardiovascular de modo precoce.

A morte súbita é uma das principais causas de óbito em pacientes com Doença de Chagas e é descrita como a 2^a e 3^a causas, a falência cardíaca está presente em 25% a 30% dos casos e o tromboembolismo em 10% a 15% e os sintomas clínicos são inespecíficos⁵⁴⁻⁵⁹.

Mediante estudos acima citados sobre HP e Doença de Chagas, observamos durante atendimento ambulatorial que parte dos pacientes com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas relatavam dificuldades ao realizar atividades físicas e limitações em situações cotidianas. Referiam sintomas inespecíficos como: taquicardia, fraqueza, dores musculares, cansaço, dispneia aos esforços, dores torácicas atípicas, desmaios, palpitações e sudorese fria. Tais sintomas seriam sugestivos de comprometimento cardíaco ou de HP?

Ecocardiograma

O ecocardiograma é método não invasivo que permite averiguar a possível presença de HP, quantificá-la, verificar sua variabilidade e repercussões nas câmaras direitas, assim como auxiliar nas intervenções terapêuticas. Achados frequentes na avaliação de pacientes com HP incluem dilatação das cavidades direitas, hipertrofia do ventrículo direito, movimento paradoxal do septo e insuficiência tricúspide^{60,61}. Identifica lesões apicais, mesmo que pequenas e isoladas, inclusive aneurismas e diferencia alteração de contratilidade da parede

antero-septal, que ocorre em doenças coronarianas que cursam com infarto. Detecta disfunção ventricular direita, disfunção ventricular esquerda sistólica e diastólica. A disfunção de VE é uma das principais complicações dos indivíduos com Chagas, é fator preditivo de morbidade e mortalidade nestes pacientes ^{62,63}.

O ecocardiograma possibilita avaliar fatores de riscos que podem auxiliar clinicamente no prognóstico e na redução da mortalidade dos pacientes com HP. No entanto, o ecocardiograma tem limitações, as variáveis alteram-se com a idade e o peso e podem proporcionar resultados falsos positivos para HP, como valores elevados da Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP). O átrio e o ventrículo direitos sofrem transformações alterando a espessura, o diâmetro e o funcionamento⁶⁴.

O átrio direito tem função inicialmente de reserva e armazenamento sanguíneo quando a valva tricúspide está fechada. Quando a valva tricúspide abre-se, ele passa a liberar o sangue previamente estocado e exerce a função de condução e transferência direta do sangue das coronárias e veias sistêmicas do VD. Atua como bomba de esforço ao promover a contração atrial no final da diástole e completar o enchimento ventricular ⁶⁵.

O VD tem espessura aproximada entre 1 e 3 mm ao passo que a parede possui cerca de 10mm e sua massa corresponde a 1/6 da massa do VE. Suas fibras apresentam disposição em sentido crescente na base e triangular no ápice, ao contrário da disposição concêntrica do VE. É considerada uma câmara morfológicamente complexa que envolve a região anterolateral do VE. Anatomicamente o VD pode ser dividido em: entrada, ápice e infundíbulo⁶⁶.

O VD esvazia-se completamente auxiliado pela proteção do VE durante a sístole. Diante do descrito, o VD tornou-se altamente capaz de tolerar grandes variações volumétricas com baixa tensão⁶⁷. A tensão exercida sobre a parede do VD ao final da diástole é chamada de pré-carga, pressão de enchimento ventricular ou pressão diastólica final e mantém relação com a pressão do átrio direito (AD) e com o volume de enchimento ventricular ou volume diastólico final⁶⁸.

Entretanto, as doenças que envolvem comprometimento esquerdo podem elevar as pressões do enchimento das câmaras esquerdas e conseqüentemente aumentar a pressão no compartimento venoso da circulação pulmonar. Não é tarefa simples, distinguir HP por comprometimento exclusivo do lado direito de possíveis

causas cardíacas associadas.

A ecocardiografia é exame para triagem de possíveis casos de HP que devem ser confirmados através do exame hemodinâmico, o cateterismo cardíaco direito^{69,70}.

Cateterismo Cardíaco Direito

O cateterismo cardíaco direito é o exame de escolha mais preciso para determinar HP, evidencia o diagnóstico, investiga a etiologia, testa a vasorreatividade, estabelece a gravidade, tratamento e o prognóstico⁶⁹.

É um método invasivo sensível e de reconhecimento precoce e minucioso da HP. Através do cateterismo é possível definir hemodinamicamente se a origem da HAP é pré-capilar, pós-capilar ou mista e classificá-la de acordo com valores da Pressão Média da Artéria Pulmonar (PMAP) em leve: 25-40 mmHg, moderada: 41-55 mmHg ou grave: > 55mmHg. Considera-se HAP quando valores hemodinâmicos: PMAP \geq 25mmHg com Pressão Capilar Pulmonar \leq 15mmHg e Resistência Vascular Pulmonar > 3 unidades de wood⁶⁹.

Para auxiliar no diagnóstico de HP, a Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (POAP) é a variável hemodinâmica obtida através do cateterismo cardíaco da artéria pulmonar que permite definir se a origem da HP é pré ou pós-capilar. A POAP \leq 15 mmHg define como pré-capilar e POAP > 15mmHg como HP pós-capilar. A POAP pós-capilar associa-se geralmente a comprometimento cardíaco esquerdo⁷¹⁻⁷³.

Justificativa

O diagnóstico precoce da HAP associado ao tratamento adequado pode reduzir a mortalidade ocasionada por falência ventricular direita.

II. Objetivos Gerais

Determinar a prevalência de Hipertensão Arterial Pulmonar e o possível impacto clínico em pacientes com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas.

III. Objetivos Específicos

Diagnosticar Hipertensão Pulmonar em pacientes com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas através do cateterismo cardíaco direito, associado a marcadores clínicos diagnósticos e exames laboratoriais.

IV. Pacientes e Métodos:

Casuística

Estudo transversal e observacional, envolvendo 300 pacientes com a forma crônica da Doença de Chagas, segundo critérios do Ministério da Saúde ⁴⁷.

Métodos

O Projeto de Pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética Médica no mês de Agosto de 2012 e aprovado (Protocolo CEP:4311-2012). Os indivíduos foram observados de fevereiro de 2013 a novembro de 2015, no Ambulatório de Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa após a apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e terem sido explicadas as possíveis dúvidas através da leitura do próprio paciente ou do examinador.

Em seguida, a padronização da avaliação dos pacientes com Chagas foi efetuada através de um protocolo clínico com os seguintes exames: testes de sorologias por duas técnicas diferentes: Quimioluminescência associado a Imunofluorescência Indireta ou Hemaglutinação ⁷⁴.

Realização de exames de imagens: Eletrocardiograma, RX de Tórax Pósterio-Anterior e Perfil (PA e Perfil), Esôfago, Estômago e Duodeno (EED) e Enema Opaco.

O Rx de Tórax: PA/P para avaliar área cardíaca e parênquima pulmonar e excluir miocardiopatias e processos pulmonares crônicos. Através do Rx é possível visualizar dilatação da artéria pulmonar e do átrio e do ventrículo direitos nos casos graves de HAP⁷⁵.

Os Eletrocardiogramas (ECG) foram realizados para detectar situações de Hipertensão Pulmonar principalmente quando ocorre desvio axial direito, hipertrofia

de VD, prolongamento de QTC, Bloqueio de ramo direito, VD *strain*⁷⁶.

Os exames de EED foram realizados para detectar megaesôfago, bem como Enema Opaco para detectar megacólon presentes na forma digestiva.

Em seguida, houve a execução do Protocolo através da aplicação do Questionário e realização de exames complementares:

1. Questionário:

Aplicação do questionário nos pacientes do Ambulatório de Doenças Tropicais classificados com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas. Cada questionário foi avaliado individualmente e foram observadas as queixas clínicas gerais e específicas, tais como: fadiga, tosse persistente e dispneia. Os pacientes que preencheram critérios passaram por investigação de possíveis causas de HP, através de Planilha de Hipertensão Pulmonar, baseada em protocolo padronizado utilizado pela Pneumologia do HC-UNESP.

2. Avaliação clínica.

2.1 Os principais sintomas sugestivos de HP foram perguntados no questionário, tais como: tosse, dispneia, dispneia paroxística noturna, fraqueza, ortopneia, edema em membros inferiores, taquicardia, tosse persistente e hemoptise.

2.2. Classificação funcional dos pacientes de acordo com a NYHA (*New York Heart Association*)⁷⁷.

Durante a aplicação do questionário, realizamos questões utilizando a Classificação Funcional NYHA (modificada para HP), de modo que os pacientes foram classificados em Classe I, Classe II, Classe III e Classe IV de acordo com a gravidade:

Classificação:

Classe I Classe II Classe III Classe IV

Classe: IV

1. Você fica com falta de ar ao repouso?
2. Você deixa de se vestir por causa dos sintomas?
3. Você pode tomar banho sem parar por causa dos sintomas?
4. Você sente falta de ar ao caminhar para casa?
5. Você pode caminhar 50m no plano?

Classe III:

6. Você fica com falta de ar quando sobe degrau ou caminha menos de 10m em passos normais?
7. Você sente falta de ar quando faz limpeza? Ou atividades recreativas?

Classe II:

8. Você fica com falta de ar quando sobe 2 degraus de escada ou quando sobe uma ladeira?
9. Você fica com falta de ar quando caminha rapidamente ou trabalha com jardim ou dança leve?

Classe I:

10. Você fica com falta de ar ao fazer atividades físicas pesadas?

As principais etiologias relacionadas a HP, foram descritas no quadro 03, com ênfase a Hipertensão Arterial Pulmonar.

Quadro 03: Principais etiologias relacionadas à Hipertensão Pulmonar, adaptada do Guideline: ERS :2015

1. Hipertensão Arterial Pulmonar:

Idiopática

Hereditárias

Induzida por drogas e toxinas

Associada a riscos:

Doenças do tecido conectivo

Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV).

Hipertensão Portal

Doenças cardíacas congênitas

Esquistossomoses.

1'. Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatoses capilar pulmonar.

1". Hipertensão Pulmonar persistente do recém-nascido.

2. Hipertensão Pulmonar devido ao comprometimento do lado esquerdo do coração.

3. Hipertensão Pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia.

4. Hipertensão Pulmonar por doenças tromboembóticas crônicas e outras obstruções arteriais pulmonares.

5. Hipertensão Pulmonar por mecanismos desconhecidos e/ou multifatoriais.

Os pacientes foram submetidos a coleta de exames séricos gerais e específicos, conforme descrito no Quadro: 04, para descartar possíveis causas de HP.

Quadro 04: Exames laboratoriais séricos realizados na triagem de possíveis patologias causadoras de Hipertensão Pulmonar.

Sorologias: HIV 1,2 (Ag Combo)

Sorologias: Hepatite B: AgHBS, anti-HBc, anti- HBs e Hepatite C: anti-HCV.

Exames hepáticos: ALT, AST, Fosfatase Alcalina, Gamaglutamil-transferase, Bilirrubinas totais e frações, Tempo de Protrombina e Tempo Tromboplastina Parcial Ativada.

Ureia, Creatinina.

Látex, anti- DNA e anti- Núcleo.

Hemograma, Proteína C Reativa, Velocidade de Hemossedimentação.

Colesterol total e frações, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, TSH, T4L.

Os exames de TSH e T4 livre, perfil lipídico e glicêmico foram realizados para excluir Hipertireoidismo e Síndrome metabólica. O hemograma, VHS, PCR: para excluir quadros anêmicos e infecciosos. A Ureia, Creatinina: para triagem de pacientes com Insuficiência renal crônica. Os marcadores de doenças do tecido conectivo: Látex, Anti- DNA e Anti- núcleo para excluir: Lupus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide e Esclerose Sistêmica. As Sorologias: HIV 1,2 e de hepatites para excluir hepatites B e C. Os exames hepáticos para descartar hepatopatias crônicas e hipertensão portal.

Mediante os resultados dos exames séricos, os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos.

Critérios de Inclusão:

Incluídos todos os indivíduos com a Forma Crônica Indeterminada da Doença de Chagas, assintomáticos e sintomáticos em relação à Hipertensão Pulmonar, que não possuíssem doenças causadoras de Hipertensão Pulmonar.

Critérios de Exclusão:

Excluídos pacientes com as formas cardíacas, digestivas e mistas e com patologias que pudessem evoluir para HAP.

3.0. Exames Complementares:

3.1. Ecocardiograma:

As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da American Society of Echocardiography. Os exames ecocardiográficos foram realizados por um único examinador utilizando-se Vivid S6 da GE, dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5MHz. A técnica escolhida foi o exame bidimensional transtorácico com análise de velocidade de regurgitação

tricúspide (VRT) utilizando Doppler colorido. A medida da velocidade máxima da regurgitação tricúspide (VRT) obtida pelo Doppler contínuo permite, através da equação de Bernoulli, estimar o gradiente de pressão entre o ventrículo direito (VD) e o átrio direito (AD): Gradiente: $4 \times VRT^2$. A PSAP foi estimada adicionando-se ao gradiente o valor da pressão no AD, que por sua vez foi estimado pelo diâmetro da veia cava inferior (VCI) e sua colapsabilidade inspiratória (5mmHg se VCI normal: $\leq 2,1$ cm com colapso inspiratório $>50\%$; 10mmHg se VCI normal ou dilatada e colapso inspiratório $<50\%$; 15mmHg se VCI dilatada e colapso inspiratório ausente). O diagnóstico de HP foi realizado quando a PSAP foi superior a 35 mmHg.

Outras variáveis ecocardiográficas foram analisadas: diâmetros diastólico e sistólico do VE (DDVE e DSVE, respectivamente); espessura diastólica da parede posterior do VE do septo intraventricular (PP e SIV, respectivamente) do VE, diâmetro do átrio esquerdo (AE) e da aorta (AO). Esses dados foram utilizados para calcular a espessura relativa do VE ($ERP = 2 \times PP / DDVE$), a massa do VE (MVE) e o Índice de massa do VE (IMVE). A função diastólica foi obtida através das velocidades máximas de excursão do anel mitral na fase de enchimento ventricular rápido (E' médio, cm/s) e durante a contração atrial (A' médio, cm/s) obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em suas porções média e lateral : razão E/E' Foram observados : velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido do VE (Vmx-e) e velocidade do fluxo mitral na fase de contração atrial (Vmx-a), Excursão Sistólica do Plano de Anel Tricúspide (TAPSE) e Fração de ejeção do VE (FEVE). A massa do ventrículo esquerdo (MVE) e o Índice de massa do VE (IMVE) foram obtidos pelas equações:

$$(MVE, g) = 0,8 \times [1,04 \times ((SIV + PP + DDVE)^3 - DDVE^3)] + 0,6.$$

$$(IMVE, g/m^{2,7}) = MVE / \text{altura}^{2,7}$$

O TAPSE avalia a função regional do VD, principalmente a movimentação sistólica das paredes no eixo longitudinal. A velocidade sistólica do anel valvar tricúspide (St): obtida por Doppler tissular, avalia a função regional direita e quando <10 cm/s indica disfunção sistólica do VD. A velocidade máxima de excursão sistólica das porções média e lateral do anel mitral: onda S, obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em suas porções média e lateral.

A função sistólica esquerda pode ser observada pela Fração de Ejeção do VE

(FEVE) pelo método de Teichholz: $FE = (VDF - VSF) / VDF$, onde VDF e VSF representam, respectivamente, os volumes diastólico e sistólico final do VE, calculados segundo a equação abaixo:

$$VDF = (DDVE^3 \times 7) / (2,4 + DDVE).$$

$$VSF = (DSVE^3 \times 7) / (2,4 + DSVE).$$

A classificação dos pacientes foi realizada através da análise de sintomas clínicos (Classe Funcional NYHA) e exames ecocardiográficos.

Formação dos Grupos:

Pacientes foram divididos em três grupos, denominados didaticamente em Controle, Chagas e Chagas com Suspeita de HP.

Grupo1 (G1): Controle: indivíduos sem Doença de Chagas com ecocardiograma normal e sem patologias que pudessem desencadear HP.

Grupo2 (G2): Pacientes com Doença de Chagas assintomáticos e sintomáticos em relação a HP e ecocardiograma não sugestivo de HP.

Grupo3 (G3): Pacientes com Doença de Chagas e suspeita de HP. Incluídos por terem sintomas clínicos e ecocardiograma com suspeita de HP, com Cateterismo Cardíaco Direito confirmando ou não HP.

Os indivíduos considerados controles fazem parte do quadro de funcionários do Hospital das Clínicas de Botucatu, possuem idade média compatível com o grupos de pacientes estudados. Foram inclusos saudáveis com ausência de uso de medicações e indivíduos com hipertensão arterial sistêmica controlada por medicações convencionais.

3.2. Prova de Função Pulmonar:

Realizada no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Clínicas da Faculdade de Medicina – UNESP Botucatu.

A prova de função pulmonar é composta por testes segundo normas recomendadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), são eles: Espirometria, Avaliação do Volume Pulmonar, Capacidade de Difusão, Pressões Respiratórias Máximas, Oximetria, Gasometria Arterial, Teste de Exercício⁷⁸.

3.2.1 Espirometria:

O objetivo da realização da espirometria neste estudo foi detectar as disfunções pulmonares obstrutivas, restritivas e mistas como possíveis causas de HP e exclusão dos indivíduos acometidos.

As espirometrias foram realizadas em sistema portátil computadorizado de função pulmonar (Ferraris KOKO, Louisville, CO, USA), de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (ATS) ⁷⁹. Foram medidos a CVF em litros (L) e o VEF1 em litros (L) e calculada a razão entre as duas medidas (VEF1/CVF). As medidas foram obtidas antes e 20 minutos após o uso de Fenoterol dosimetrado 400mcg como medicação broncodilatadora. Os valores de CVF e VEF1 também foram expressos em porcentagem dos valores de referências ^{79,80}.

A monitorização da saturação de oxigênio (Sat O₂) foi realizada em todos os indivíduos por meio do oxímetro portátil Onyx (Model 9500 Oximeter; Nonin Medical Inc., Minneapolis, MN, USA).

Recomenda-se conforme normas da *American Thoracic Society* (ATS) ou da *British Thoracic Society* (BTS) que os testes sejam repetidos no mínimo três vezes para assegurar que não ocorreram erros, sobretudo por falta de compreensão do paciente⁷⁹.

A espirometria mede a entrada e saída de ar dos pulmões, ou seja, avalia a inspiração e a expiração. Envolve avaliação de volumes e capacidades funcionais e velocidades com que o ar deixa os pulmões, fluxo aéreo expiratório, que significa o tempo que uma quantidade de ar leva para passar das vias aéreas e chegar a boca. Durante os testes, o paciente deve usar um clip nasal para evitar o vazamento de ar pelo nariz.

O indivíduo inspira profundamente até encher plenamente os pulmões, chamado de Capacidade Pulmonar Total e após realizar uma expiração rápida, sopra-se todo o volume de ar contido nos pulmões até o maior tempo possível, geralmente não menos que seis segundos. Com essas manobras obtemos os parâmetros necessários para avaliar a Capacidade Vital, que representa o maior volume de ar mobilizado em manobras expiratórias, após o enchimento máximo dos pulmões. Pode ser medida lentamente, denominada Capacidade Vital Lenta (CVL) ou rapidamente, Capacidade Vital Forçada (CVF). As duas manobras devem ser

feitas rotineiramente. Durante a CVF é medido o volume de ar que pode ser expirado, tão rápida e completamente quando possível, após uma expiração profunda máxima. Outra medida de interesse é o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) é o volume máximo que o indivíduo consegue expirar no primeiro segundo de uma expiração máxima. Exprime o fluxo aéreo da maior parte das vias aéreas, sobretudo nas de maior calibre. Deve-se considerar a razão VEF1/CVF ou Índice de *Tiffnneau*, sendo valores dentro da normalidade em torno de 68% a 85%, sendo que algumas referências na literatura consideram normalidade valores próximos a 80% e abaixo caracterizaria deficiência obstrutiva^{81,82}.

3.2.2 Teste de Caminhada de Seis minutos:

O teste de caminhada de seis minutos foi realizado de acordo com as recomendações da ATS (2002)^{83,84}. Os pacientes foram instruídos a caminhar o máximo possível durante seis minutos em um corredor de 30 metros, com chão devidamente demarcado. Os pacientes podiam parar durante o teste caso não estivessem bem, mas foram orientados a retomar a caminhada assim que se sentissem capazes. Após seis minutos, os pacientes foram instruídos a parar de andar e foram mensuradas as distâncias percorridas em seis minutos (DC6m), em metros. Antes e após o teste foram obtidas a Pressão Arterial Sistólica (PASis), a Pressão Arterial Diastólica (PADis), a Saturação de Oxigênio (Sat O₂), a Frequência cardíaca (FC), a Frequência respiratória (FR) e a percepção de dispneia e de fadiga pela escala de dez pontos de BORG. De acordo com BORG, pontuação zero significa ausência de dispneia e esforço insignificante e pontuação dez significa dispneia e esforço exaustivos⁸⁵.

Etapa1: Pacientes considerados em repouso, após terem ficado sentados durante dez minutos, passaram por aferição de frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistêmica e saturação de oxigênio.

Etapa 2: Pacientes realizaram percursos nos corredores do Instituto de Biociências da UNESP e do Corredor do Centro Cirúrgico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Os locais foram padronizados através de demarcação com fita delimitando 30m, para a realização do teste. Durante o período de Tempo de Seis minutos, o percurso foi realizado diversas vezes e a distância total quantificada. Realizamos aferição de frequência cardíaca, frequência respiratória, Pressão Arterial

Sistêmica e Saturação de Oxigênio por oximetria de pulso antes e ao finalizar o Teste de Caminhada de Seis Minutos.

Etapa 3: Análise das variáveis durante o percurso: distância percorrida, variação dos parâmetros clínicos no início e no final, tais como: frequência cardíaca, frequência respiratória, Pressão Arterial Sistêmica e Saturação de Oxigênio.

Os parâmetros fisiológicos foram avaliados após o percurso, correlacionando parâmetros fisiológicos funcionais, distância percorrida e sintomas.

3.2.3. Escala de BORG

A escala de BORG mede subjetivamente a percepção de dispneia e é utilizada em testes de capacidade física como teste de caminhada de seis minutos.

Neste estudo, foi utilizada a Escala de BORG modificada (EBM), cujo grau de dispneia é pontuado e quantificado em escala que varia de 0 a 10⁸⁵. Cada número corresponde a uma intensidade de falta de ar, desde nenhuma até o máximo. A EBM é interessante quando associada aos demais métodos, pois é dependente do grau de alfabetização e entendimento do indivíduo.

Classificação de dispneia de acordo com a Escala de BORG modificada:

1. Nenhuma
2. Muito, muito leve.
3. Muito leve.
4. Leve.
5. Moderada.
6. Pouco intensa.
7. Intensa.
8. Muito intensa.
9. Muito, muito intensa.
10. Máximo.

3.3. Cateterismo Cardíaco Direito:

Os cateterismos cardíacos direitos foram realizados por um cardiologista hemodinamicista, nos pacientes que apresentaram PSAP > 40 mmHg após realização do ecocardiograma.

O cateterismo cardíaco consistiu na introdução de um cateter, que neste estudo foi o *Swan-Ganz*, introduzido após a dissecação da artéria braquial direita até o coração, posicionado no átrio e ventrículo direitos. Através do cateter foi possível avaliar os níveis pressóricos presentes nas câmaras direitas e na artéria pulmonar, medir o débito cardíaco e a resistência vascular pulmonar e sistêmica. Foram feitas medições contínuas e assim as variações foram observadas, já que o cateter estava posicionado entre o percurso das artérias e câmaras cardíacas direitas.

As variáveis determinadas pelo Cateterismo foram: Pressão Arterial Média (PAM), Débito Cardíaco (DC), Índice Cardíaco (IC), Resistência Vascular Sistêmica (RVS) e Resistência Vascular Pulmonar (RVP), Pressão Média da Artéria Pulmonar (PMAP), Pressão da Artéria Pulmonar (ΔP) e Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP) que foram obtidas através de fórmulas pré-estabelecidas⁸⁶.

- Pressão Arterial Média: pressão mínima necessária para a perfusão coronariana e tecidual, onde: PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica.

$$PAM = PAS + (PAD \times 2) / 3$$

- Débito Cardíaco: é a quantidade de sangue bombeado pelo coração por minuto, auxilia na obtenção de valores do desempenho cardíaco, onde FC: frequência cardíaca e VS (volume sanguíneo):

$$DC = FC \times VS.$$

- Índice Cardíaco: quando utilizamos o DC e relacionamos com massa corpórea (MC). Esta medida é mais precisa para avaliar função dos ventrículos.

$$IC = DC / MC.$$

- Resistência Vascular Sistêmica: mede a pós-carga ou resistência do ventrículo esquerdo. A resistência relatada necessária para o fluxo, para isso é medido o gradiente entre o início da circulação (PAM) e o final (PVC) e este valor então é dividido pelo fluxo ou DC. Existe um fator de conversão da unidade para força (F=80).

$$RVS = (PAM - PVC) / DC \times 80.$$

Resistência Vascular Pulmonar: medida clínica de pós-carga, para cálculo da resistência pulmonar. Mede-se: gradiente entre o início da pequena circulação (PAPM) e o final (POAP) e multiplica-se também pelo fator de conversão (F=80) para transformar a força.

$$RVP = (PAPM - POAP) / DC \times 80.$$

Pressão Sístólica da Artéria Pulmonar, pressões acima de 35 mmHg podem sugerir HAP, pode ser sistólica: reflete a pressão gerada pelo ventrículo direito durante a sístole e diastólica, é o reflexo da pressão diastólica do VD na vasculatura pulmonar. Onde: $\Delta P = 4V$ (velocidade máxima de regurgitação da tricúspide pelo Doppler contínuo).

$$PSAP = \Delta P + PMAD.$$

Algumas variáveis chamadas diretas auxiliam na obtenção das demais, tais como:

-Frequência cardíaca: componente do débito cardíaco é determinante importante do tempo de enchimento diastólico e do volume diastólico final.

-Pressão Arterial Sanguínea: é a medida de tensão exercida pelo sangue nos vasos sanguíneos durante a sístole e a diástole ventricular.

- Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (POAP): é a pressão capilar pulmonar após impactar o balão insuflado na artéria pulmonar. Corresponde a pressão no átrio esquerdo equivalente a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo quando não houver obstáculo entre o átrio e ventrículo esquerdos.

A avaliação invasiva pelo cateterismo tem implicações prognósticas e terapêuticas no seguimento dos pacientes em estudo ⁵¹.

3.4. Dosagem de Nitrito/ Nitrato: NO.

As amostras séricas foram colhidas em tubo vacutainer de 10 mL com heparina foram centrifugadas em centrífuga refrigerada (Eppendorf 5403®), a 1000 rpm durante 5 minutos e os plasmas do topo dos tubos foram retirados e centrifugados novamente para a obtenção de plasmas límpidos. As amostras foram armazenadas em freezer à -80°C até a análise.

A concentração de NO foi realizada através do kit da Cayman de colorimetria que converte Nitrato em Nitrito (Item No. 780001) por meio de ensaios imunoenzimáticos (ELISA).

O processo foi realizado em 2 etapas :

1º passo: A conversão de Nitrato (NO_3^-) a Nitrito (NO_2^-) utilizando a enzima nitrato redutase .

2º passo: A adição dos reagentes de *Griess* que converteram o nitrato em um composto azo púrpura intenso. A concentração de Nitrito foi determinada através da

fotometria por absorvância.

Preparação:

1. Diluição do Nitrato/ Nitrito em *Assay Buffer* (diluyente) em 100µl de água ultrapura (Milli-Q ou equivalent), extraído 2ml.
2. Preparação da enzima Nitrato redutase, reconstituído o frasco em 1,2ml de *Assay Buffer* e mantido no gelo.
3. Nitrato redutase cofator – reconstituído em 1,2ml de *Assay Buffer* .
4. Nitrato standart- reconstituído o frasco em 1ml de *Assay Buffer*.
5. Nitrito standart – reconstituído o frasco em 1ml de *Assay Buffer*.
6. *Griess* reagente R1 e R2 – não diluídos, pois estavam prontos para o uso.

Meio biológico envolvidos: plasma previamente centrifugado.

1. Cada Kit continha 3 placas com 96 poços, suficientes para realização de 80 amostras de Nitrato ou de Nitrito independentes, com quantidades de reagentes de *Griess R1 e R2* suficientes para cada procedimento. Duas colunas da placa totalizando 16 amostras, sendo que a primeira (*Buffer*) e a segunda (*Standart*) e os 2 últimos poços como controle de coloração, pois não continham plasma.
2. Foram utilizadas 2 placas com amostras dos pacientes e a terceira placa amostras dos indivíduos controles . Na 3ª placa com amostras dos 8 indivíduos controles, foram realizadas a reação do nitrato e posterior a do nitrito aproveitamento a mesma placa, porém com leituras em tempos diferentes.

Placa de Nitrato: uma placa contendo 96 poços foram colocados 40 µl de amostra + 40 µl de *Buffer*.

Preparo do ensaio:

1. Realizamos heparinização do plasma com EDTA ao usarmos o reagente de *Griess R1*.
2. Foram adicionados 10µl da mistura de enzima do cofator em cada poço.
3. Após adicionados 10 µl da mistura nitrato redutase novamente em cada poço.
4. Amostras foram para incubadora por três horas.
5. Após o tempo de incubação foram adicionados 50µl de reagente de *Griess R1* e imediatamente o reagente *R2*.
6. A coloração amarela apareceu após 10 minutos em temperatura ambiente.
7. Para leitura da placa as medidas de absorvância foram entre 540 ou 550nm.

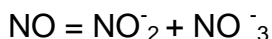
Placa de Nitrito:

Preparo do ensaio:

1. Em uma placa com 96 poços foram colocados 200µl do *Assay Buffer* (filtrado) sem adição de reagentes.
2. Adicionamos 100µl de plasma nos poços escolhidos.
3. Em seguida foram adicionados 50µl do reagente de *Griess R1* e 50 µl do *Griess reagente R2* em cada poço, inclusive nos padrões e nos 2 controles.
4. A coloração rósea apareceu em menos de 10 minutos em temperatura ar ambiente.
5. Medidas de absorbância entre 540 ou 550nm.

Após 10 minutos a absorbância foi medida a 540nm usando um leitor automático de microplacas (Biorad 2550 READER EIA). As concentrações de nitrito foram calculadas por extrapolação para uma curva padrão de NaNO₂ e os dados expressos em nmoles(nano moles) de nitrito e nitrato.

No entanto, para obtenção de NO foi necessário a conversão após resultados:



Curvas:

Nitrato + Nitrito: 900µl *Buffer* + 100µl nitrato standart reconstituída : 200µl.

Nitrito: 900µl *Buffer* + 100µl Nitrito Standart reconstituída : 200µl.

Análise Estatística

A análise estatística descritiva foi utilizada para demonstrar as características de todos os participantes. Os dados estudados foram analisados utilizando o Software: Sigma Stat 2.0 e apresentados em tabelas.

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste *Qui- quadrado*. A normalidade das variáveis não categóricas foi testada pelo teste de *Kruskall - Wallis* (K_S) e quando apresentavam distribuição normal as diferenças entre os grupos foram testadas por análise de variância (ANOVA de uma via) e as comparações múltiplas efetuadas pelo método de *Tukey*. As variáveis não categóricas e de distribuição não paramétricas foram analisadas pelo teste de *Kruskall-Wallis* e as comparações múltiplas efetuadas pelo método de *Dunn*. As variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos, as variáveis não categóricas de distribuição paramétrica foram expressas em média ± desvio padrão e as de distribuição não

paramétrica em mediana (primeiro e terceiro quartis). Os dados foram discutidos no nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados:

O ambulatório de Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina UNESP de Botucatu possui cerca de 300 pacientes, destes 180 possuem a Forma Crônica Indeterminada da Doença de Chagas e estão sendo acompanhados em média há 3 anos, com ausência de óbitos descritos no período. Ao realizarmos a triagem dos pacientes de acordo com os critérios estabelecidos, 81 pacientes foram excluídos:

a) 68 pacientes com patologias que pudessem ocasionar HP:

10 pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio Prévio.

02 pacientes com Hipertireoidismo em uso de medicação específica.

05 pacientes em seguimento na reumatologia com Artrite Reumatoide.

01 paciente com Esclerose Sistêmica.

03 pacientes com quadro de Anemia Falciforme.

10 pacientes com neoplasias prévias: Carcinoma folicular de tireoide, Adenocarcinoma de Próstata, Carcinoma de Mama, Melanoma.

06 pacientes em uso de anticoagulantes orais:

Tromboembolismo Pulmonar e Trombose Venosa Profunda.

09 pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica por Tabagismo e uso de corticoesteróides.

04 pacientes com associação Doença de Chagas e Paracoccidiodomicose.

04 pacientes em tratamento para Insuficiência Renal Crônica.

04 pacientes com Hepatopatias crônicas: sinais de esteatose hepática e cirrose.

b) 23 pacientes foram excluídos por outros motivos:

05 recusaram-se a participar por motivos pessoais.

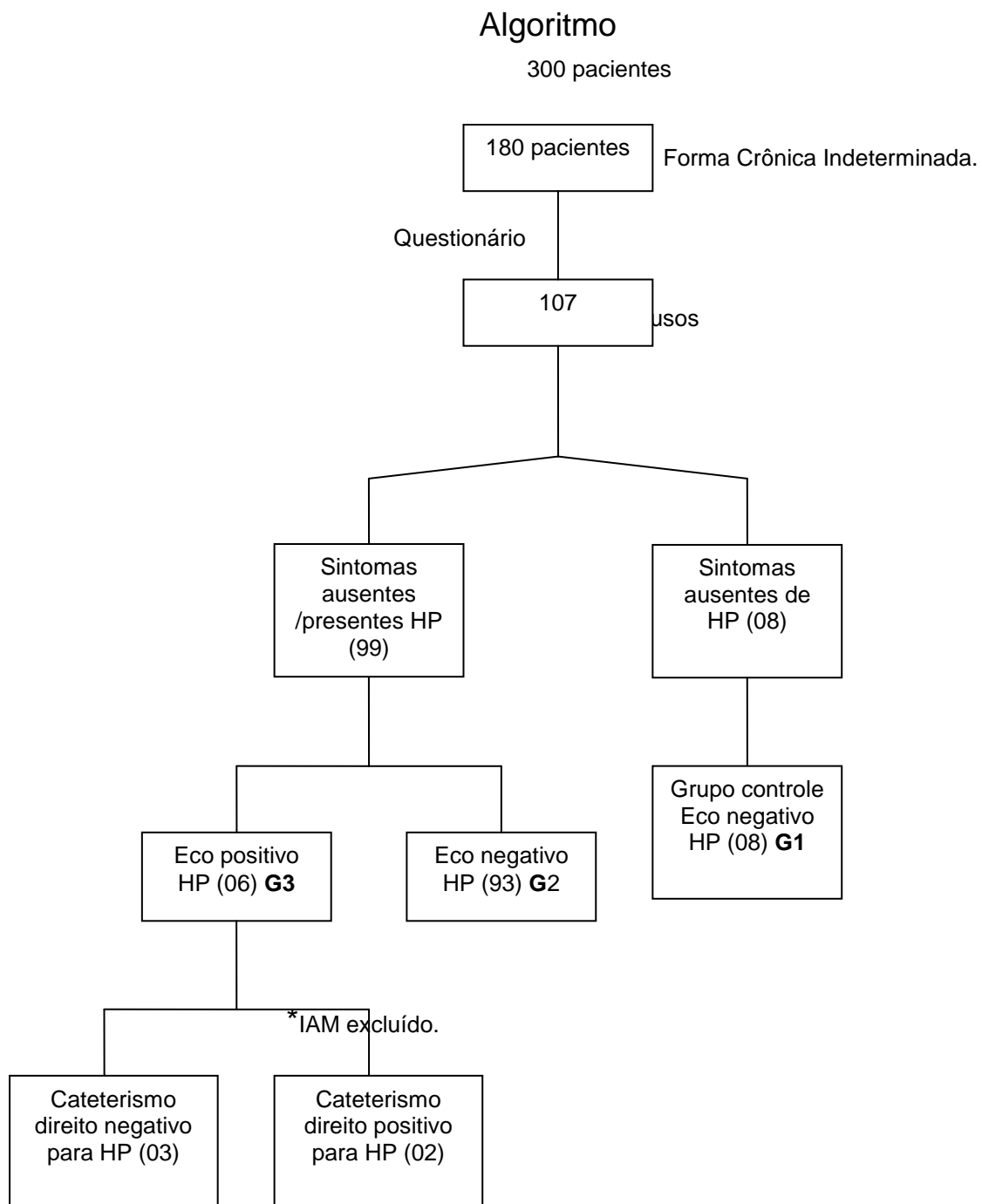
18 perderam seguimento e não foram consultados durante o período.

O estudo teve início com 180 pacientes com a forma crônica indeterminada e após triagem foram ilegíveis 81, restaram 99 e foram incluídos 08 indivíduos como grupo controle, sem Doença de Chagas. Entre os 99 pacientes, 16 faziam uso de 5 a 10 cigarros de papel diário, porém com espirometrias dentro da normalidade. Os

grupos foram formados através dos sintomas clínicos e resultados dos ecocardiogramas.

Segue Algoritmo explicativo da sequência de grupos formados mediante avaliação clínica e exames complementares.

Quadro 05: Algoritmo do Estudo Hipertensão Pulmonar em pacientes com a Forma Crônica Indeterminada da Doença de Chagas e divisão dos grupos.



1. Características gerais dos indivíduos envolvidos no estudo:

A tabela 1 mostra as características dos 107 indivíduos incluídos no estudo: 99 pacientes + 8 controles, divididos em três grupos: Controle denominado (G1), Chagásicos (G2) e Chagásicos Sugestivos de HP (G3). Apresentaram idade média $55,62 \pm 8,71$ anos. Em relação ao gênero houve predomínio do sexo masculino em relação ao feminino, totalizando 54,20% nos três grupos. Não houve diferenças estatísticas ao compararmos as variáveis: peso e altura que resultaram nos valores de IMC.

Tabela 01: Características Gerais dos três grupos incluídos no estudo.

	Controle (G1) (n=8)	Chagas (G2) (n=93)	Chagas Sugestivos HP (G3) (n=6)	P
Idade	52(43-60)	55(51-61)	64(58-67)	0,084
Sexo (M/F)	5/3	49/44	4/2	0,54
Peso (Kg)	77,8±13,4	72,2±11,7	62,7 ± 12,9	0,139
Altura: (m)	1,67 ± 0,1	1,63 ± 0,01	1,61 ± 004	0,582
IMC(Kg/m ²)	26,2 ± 4,9	27,2 ± 4,3	23,8 ± 5,1	0,159

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). M: masculino; F:Feminino; kg: quilograma; m:metros; IMC: índice de massa do corpo. Não ocorreram diferenças estatisticamente significantes em relação às variáveis e entre os grupos. $p < 0,05$. Variáveis não aramétricas (medianas) testes : ANOVA e teste de Kruskal-Wallis e teste de Dunn e paramétricas: Tukey

2. Classe Funcional (NYHA).

Em relação à Classe Funcional NYHA dos indivíduos, houve predomínio das Classes funcionais I – II (93,45%), presentes nos três grupos. O Gráfico 1 apresenta as classes funcionais de acordo com NYHA modificada para HP e a distribuição dos indivíduos por grupos.

Número de Indivíduos.

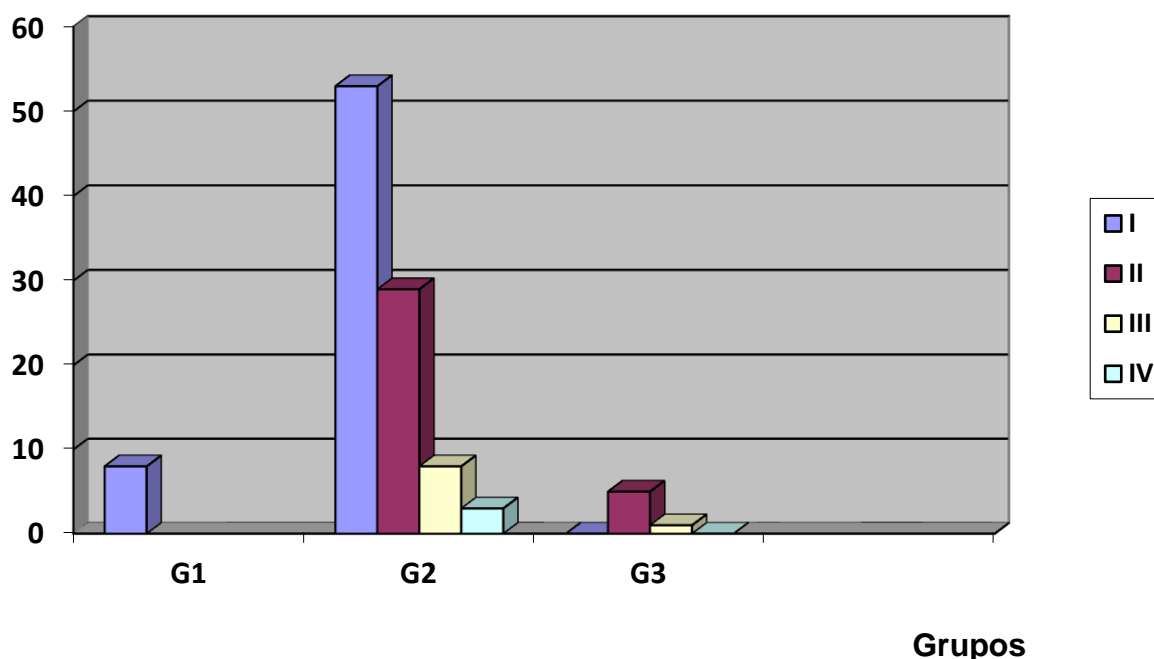


Gráfico 01: Distribuição dos indivíduos de acordo com a Classe Funcional (NYHA).

3. Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6 m).

Ao observarmos o teste de caminhada TC6M verificamos que o Grupo com Chagas suspeita de HP realizou menor distância quando comparado aos outros dois grupos. Ao avaliarmos o teste predito, detectamos que os três grupos caminharam distâncias menores ao que deveriam ter realizado. O Teste de Caminhada de Seis Minutos, a distância percorrida (DC6M) tornou-se estatisticamente significativa $p < 0,05$ ao comparamos os DC6M (real) do Grupo Controle (G1) em relação ao grupo Chagas (G2) e ao Grupo Chagas HP (G3). Não ocorreram diferenças significativas entre os Grupos com Chagas. A DC6M predito significância estatística $p < 0,05$ ao comparamos o grupo controle (G1) ao Grupo com suspeita de HP (G3). Não apresentando diferenças estatísticas ao comparamos os Grupos Controle (G1) com Chagas (G2) e os Grupos (G2) e (G3). As demais variáveis, tais como: FC, FR, PAS, PAD, Sat02 e BORG não diferiram estatisticamente entre os grupos.

Tabela 02: Dados do Teste de Caminhada de Seis minutos (TC6M) dos três grupos incluídos no estudo.

Variáveis	G1 (n= 8)	G2 (n=93)	G3 (n=6)	P
DC6M real ^(a) (m)	540 (510-619)*	428 (390-480)**	390(386-472)**	<u>0,006</u>
DC6M predito ^(b) (m)	628 (550-693)*	536 (495-572)	474(456-517)**	<u>0,015</u>
FC inicial (bpm)	75,6 ± 17,9	76,3 ± 13,4	73,4 ± 13,9	0,894
FC final (bpm)	98,6 ± 15,3	97,2 ± 24,8	100 ± 25,0	0,966
FR inicial (ipm)	19 (19- 20)	19,0 (17-21)	20(18-22)	0,709
FR final (ipm)	19(19-20)	21,0 (19- 23)	21 (20- 24)	0,228
PASis Inicial (mmHg)	114 ± 8,9	118,6 ± 13,7	120 ± 24,5	0,755
PADias Inicial (mmHg)	74 ±5,5	78,1 ± 9,0	82 ± 16,4	0,397
PAS Final (mmHg)	114 ± 8,9	117,8 ± 13,6	122 ± 17,9	0,654
PAD Final (mmHg)	74 ± 5,5	79,6 ± 8,3	82 ± 16,4	0,304
SatO 2 Inicial (%)	97 ± 2,3	95,2 ± 2,2	96,6 ± 1,90	0,159
SatO 2 Final (%)	98,0 ± 0,9	95,9 ± 2,5	95,8 ± 1,3	0,086
BORG Inicial	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0- 0,5)	0,608
BORG Final	0 (0-2)	2 (0-3)	1 (0-2)	0,353

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1– quartil 3).G1: Grupo Controle, G2:Grupo Chagas e G3:Chagas HP. PASis: Pressão Arterial Sistólica; PADias: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; bpm: batimentos por minuto; FR: Frequência Respiratória; ipm: incursões por minuto; SatO2:saturação de oxigênio.(a) e (b): indica diferença estatisticamente significativa p < 0,05. O símbolo (*) determina a variável que inicia-se a comparação em relação a que próxima variável a ser comparada (**). DC6m predito, FR e BORG foram considerados não paramétricos e avaliados pelo método de Dunn. Dados paramétricos: FC, FR, PAS e SatO2 e avaliados pelo método de Tukey.

Em relação à distância percorrida pelos pacientes (DC6m)) nos 3 grupos durante o Teste de Caminhada de Seis Minutos foi representada no gráfico abaixo. O Gráfico 2 mostra a distância percorrida pelos indivíduos nos 3 grupos. Os três grupos caminharam distância real menor que o predito, inclusive o G1, com

ausência de Doença de Chagas. O grupo G3 caminhou distância menor em relação aos demais grupos, com distância menor que 400m.

Distância (m)

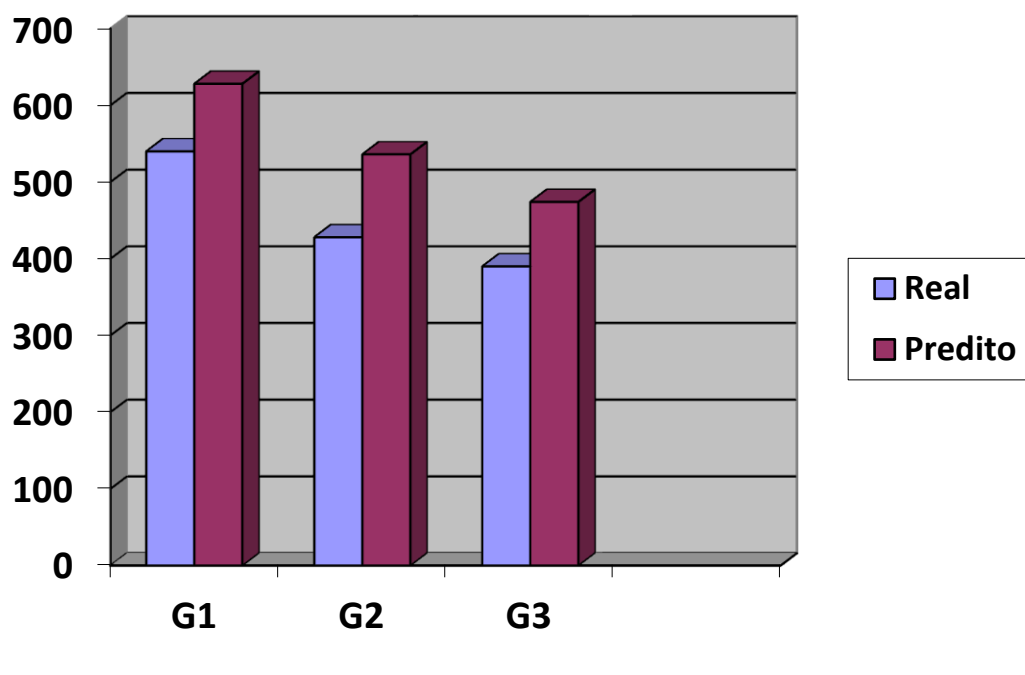


Gráfico 02: Distância percorrida pelos indivíduos (DC6M Real) em relação ao predito.

4. Escala de BORG.

Durante o Teste de Caminhada de Seis Minutos, realizamos a Escala de BORG, é um teste subjetivo para avaliar grau de dispneia no início e ao final do exame. Os pacientes descreveram uma variação de dispneia de 0 a 2, ou seja, nenhuma dispneia a muito ,muito leve.Observando o gráfico, o grupo G2, apresentaram na Escala de BORG final, maior grau de dispneia em relação aos demais grupos, apesar de ainda ser muito, muito leve.

Grau de dispneia (0-10)

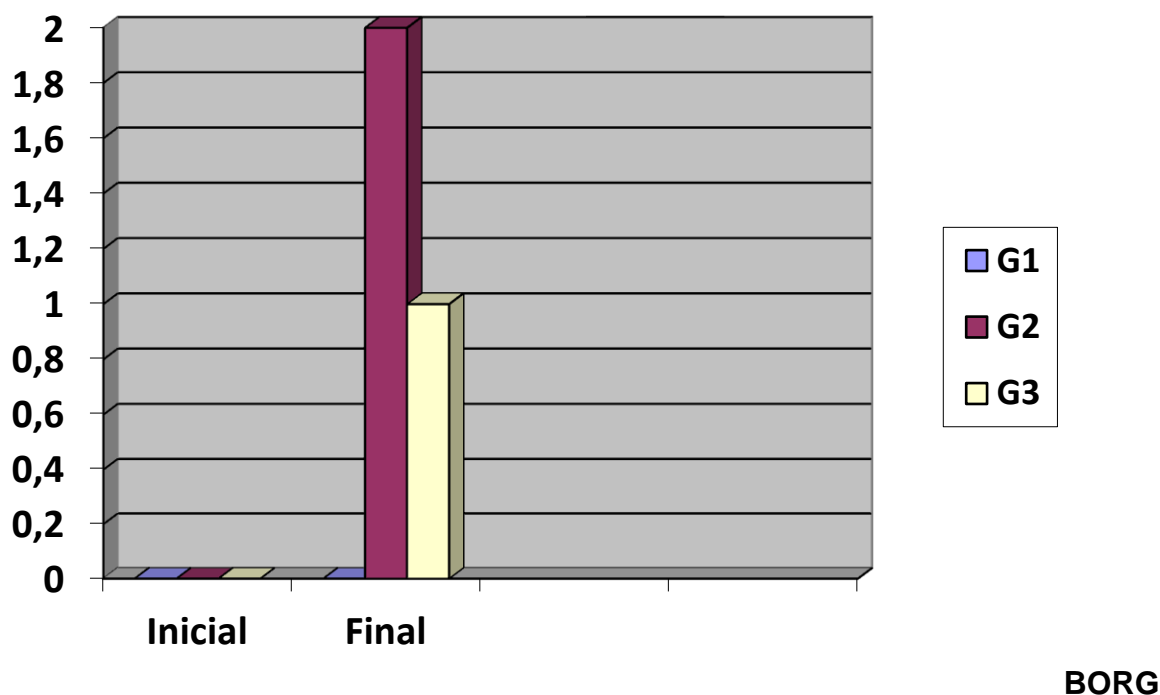


Gráfico 03: Escala de BORG aplicada nos três grupos pertencentes ao estudo.

5. Espirometria.

Em relação aos laudos das Espirometrias, 88 (82,24%) foram considerados normais, 03 com distúrbio ventilatório - restritivo e 08 com Insuficiência pulmonar obstrutiva leve. Demonstrando que no estudo houve a exclusão de indivíduos com doenças pulmonares causadoras da HP. Não foram todos os indivíduos do estudo que realizaram espirometria, oito ausentaram-se e estavam distribuídos nos três grupos.

A Tabela 03 apresenta os dados de espirometria dos três grupos estudados. Não houve significância estatística entre os valores reais e preditos.

Tabela 03: Dados espirométricos dos indivíduos dos três grupos incluídos no estudo.

Variáveis	G1 (n= 8)	G2 (n=93)	G3 (n=6)	P
CVF (L)	3,7 ± 0,40	3,6 ± 0,86	3,0 ± 0,86	0,345
CVF (% predito)	106 ± 10,5	97 ± 13,9	88 ± 22,7	0,225
VEF1 (L)	3,1 ± 0,22	2,9 ± 0,7	2,3 ± 0,8	0,195
VEF1 (% predito)	109 ± 18,7	96 ± 16,5	85 ± 27,8	0,147
VEF1/ CVF	0,81(0,79-0,87)	0,81(0,78-0,84)	0,78 (0,72 – 0,80)	0,237
VEF1/CVF (%predito)	100 (98-109)	101 (96-104)	97 (92-100)	0,298

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana: G1; grupo controle, G2: Chagas e G3: Chagas suspeita de HP. CVF:Capacidade Vital Forçada e VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo avaliados por teste de Tukey e VEF1/CVF por Kruskal-Wallis e teste de Dunn respectivamente.

Dosagem de Óxido Nítrico:

A expressão do Óxido Nítrico (NO) foi avaliada entre os grupos, apresentou-se estatisticamente significativa, esta relação baseia-se principalmente nos níveis de NO do G1 comparado a G2, e G1 comparado a G3. Não houve diferenças estatísticas na dosagem de NO entre os G2 e G3.

A tabela 04 mostra a biodisponibilidade do NO na amostragem estudada, os pacientes com Chagas apresentam níveis elevados de NO em relação ao Grupo Controle.

Tabela 04: Biodisponibilidade do NO nos três grupos estudados.

Variáveis	G1 (n=8)	G2 (n=93)	G3 (n=6)	p
NO (nmol)	0,07(0,07-0,08)*	1,02(1,01-1,03)	1,02(1,01-1,02)	0,001

Valores expressos em mediana (quartil 1– quartil3) G1: Grupo Controle, G2: Grupo Doença de Chagas e G3: Chagas Sugestivo de HP. NO: Óxido Nítrico expresso em nmol (nanomol).

O Gráfico 04 refere-se a Biodisponibilidade do NO nos três grupos estudados.

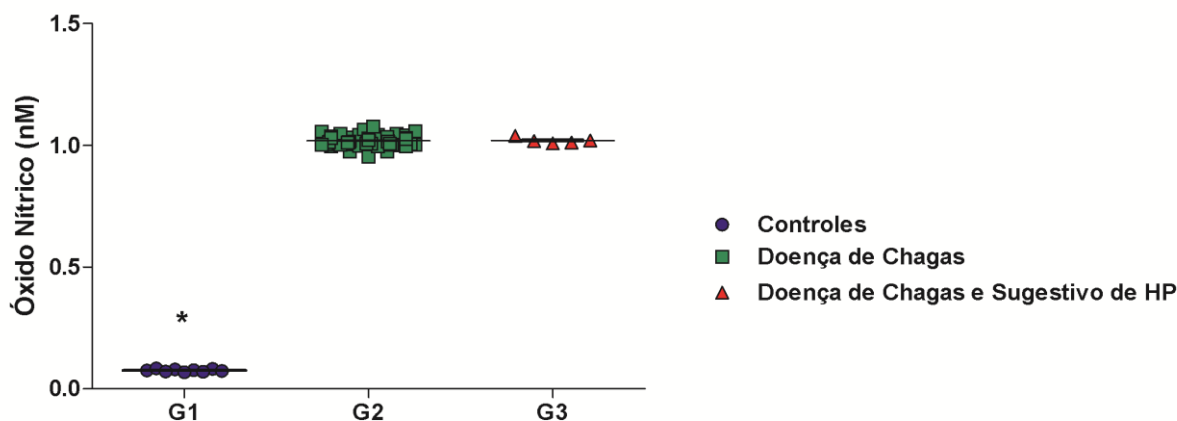


Gráfico 04: Biodisponibilidade do NO nos três grupos estudados. Y: NO (nmol) e X: Grupos.

Ecocardiograma

Foram realizados 107 exames ecocardiográficos e destes 06 foram sugestivos de HP por apresentarem Pressão Sistólica em Artéria Pulmonar (PSAP) > 40mmHg.

A análise descritiva entre os grupos com significância resultou:

O aumento do **AE** foi estatisticamente significante $p < 0,05$ ao compararmos o G3 a G1. Não ocorreram diferenças estatísticas ao compararmos G1 a G2 e a G3.

O aumento do **IMVE** mostrou-se estatisticamente significante $p < 0,05$ ao compararmos o G2 a G1 e o G3 a G1 e ausência de significância aos compararmos os G2 a G3.

A elevação da **Massa/SC** revelou-se estatisticamente significativa $p < 0,05$ ao compararmos o Grupo G3 a G1 e o Grupo G2 a G1 não ocorrendo relevância estatística ao compararmos os G2 a G3.

A diminuição da **Vmx-e** apresentou significância estatística $p < 0,05$ ao compararmos o G1 a G3 e os G2 a G3. Não houve diferenças estatísticas ao compararmos o G1 a G2. Em relação ao aumento da **Vmx-a** foi estatisticamente significativa $p < 0,05$ ao compararmos o G3 a G1 e G1 a G2. **E's**: estatisticamente significativa ao compararmos G1 a G3.

A **PSAP** teve relevância estatística $p < 0,05$ ao compararmos ao compararmos: G3 a G1 e G3 a G2. O aumento do **AD** adquiriu relevância estatística $p < 0,05$ ao compararmos o G3 a G1 e G3 a G2, não estatisticamente significativa ao compararmos os G1 a G2.

No estudo as variáveis Ecocardiográficas AO, AE/AO, VE diastólica, FE, ERP, St e TAPSE não apresentaram significância estatística ($p < 0,05$).

Tabela 05: Variáveis ecocardiográficas analisadas nos três grupos incluídos no estudo.

Variáveis	G1 (n= 8)	G2 (n=93)	G3 (n=6)	p
AO (mm)	30(29-31,5)	31(30-33)	32(31-34)	0,101
AE ^(a) (mm)	36(34-38,5)**	38(37-40)	40,5(38-44) *	<u>0,004</u>
AE/AO	1,20± 0,07	1,23±0,09	1,28±0,10	0,282
E's ^(b)	9(7-11)*	10(9,5-13)	7,5(4-9)**	<u>0,032</u>
St	12,62±0,74	12,05±1,62	11,16±1,72	0,238
FEVE(%)	71,5(71-73)	71(70-73)	70(61-74)	0,436

MVE	139,72±27,84	157,35±32,75	178,08±29,99	0,094
IMVE ^(c)	76,41±14,17*	86,20±15,63**	106,78±18,03**	<u>0,002</u>
Massa/Sc ^(d)	72,46(65,71-87,76)**	84,16(74,46-95,86)**	103,64(90,56-125,53)*	<u>0,007</u>
Vmx-e ^(e)	67,5(62,5-73)**	65(57-62)**	51,5(42-57)*	<u>0,026</u>
Vmx-a ^(f)	49,5(62,5-73)*	59(49,75-73,50)**	80,5(71-84)**	<u>0,012</u>
ERP	0,38±0,03	0,39± 0,04	0,38± 0,06	0,484
TAPSE	2,13(2,05-2,26)	2(1,97-2,30)	2,1(2,04-2,2)	0,845
PSAP ^(g)	23±4,24**	27,44±3,82 **	40,6±1,67*	<u>0,001</u>

G1: Grupo Controle, **G2 :** Chagas e **G3 :** Chagas HP. **AO :** diâmetro da aorta .**AE:**diâmetro do átrio esquerdo. **E´s:** função diastólica .**St:**função sistólica.**FEVE:** Fração Ejeção VE . **VME:** Massa Ventrículo Esquerdo.**IMVE:** Índice de Massa Ventrículo Esquerdo.**Massa/SC:** Massa/Superfície corporal : **Vmx-e:** velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido do VE . **Vmx-a:** velocidade do fluxo mitral na fase de contração atrial.**ERP:**Espessura relativa do VE.**TAPSE:**Excursão Sistólica do Plano de Anel Tricúspide.**PSAP:** Pressão Sistólica do AP.Variáveis não paramétricas teste ANOVA : Kruskall -Wallis e Dunn e dados paramétricos teste de Tukey.As variáveis estatisticamente significante foram representadas: (a), (b),(c), (d),(e),(f),(g).As comparações foram realizadas da variável que originou a comparação (*) para a variável que recebeu a comparação (**).

Cateterismo Cardíaco Direito

Os seis pacientes que apresentaram sinais sugestivos de HP no ecocardiograma: PSAP > 40mmHg foram agendados para realizar cateterismo cardíaco direito. Um dos pacientes teve Infarto Agudo do Miocárdio antes do procedimento, sendo submetido a cateterismo cardíaco esquerdo na urgência e excluído do estudo, os demais realizaram o procedimento sem intercorrências.

A tabela 06 mostra as características hemodinâmicas dos pacientes Chagas com suspeita de HP pelo Ecocardiograma. Os dados do Cateterismo Cardíaco Direito foram comparados a valores de referências de normalidade, obtidos em pacientes adultos e com idade média semelhantes, através da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Tabela 06 - Características hemodinâmicas dos pacientes com suspeita de HP, após cateterismo cardíaco direito, comparados a valores de referência de normalidade na população adulta.

Variáveis	Chagas HP	Referências Normalidade
CAP (PM)	10,8±7,91	8-12 mm Hg
TP (PS)	34,2±12,09	25-35 mm Hg
TP (Pd)	13,6±7,36	6-12 mm Hg
TP (Pm)	20±8,68	10-15 mm Hg
AD(Pm)	6,6±8,14	5-10 mmHg
IC	3,28±0,98	2,8-4,2L/min/m2
DC	5,48±1,99	4-8L/min/m2
FC	67,4±14,89	72-88 bat/min
RVP	249,6 ± 125,6	150-250 dinas/seg/cm-5
RVS	2283,4±884,9	900-1.400 dinas/seg/cm-5

CAP (Pm): Pressão Capilar Média da Artéria Pulmonar, TP (PS): Pressão Sistólica no Tronco Pulmonar, TP (PD): Pressão Diastólica no Tronco Pulmonar, TP(Pm): Pressão Média no Tronco Pulmonar, AD (Pm): Pressão Média no Átrio Direito, IC: Índice Cardíaco, DC: Débito Cardíaco, FC: Frequência Cardíaca, Sat O2 :Saturação de Oxigênio, RVP: Resistência Vascular Pulmonar e RVS: Resistência Vascular Sistêmica.

Encontramos três pacientes com cateterismos com valores dentro da normalidade e dois pacientes que apresentaram: PMAP≥ 25 mmHg com POAP = 14mmHg caracterizado como Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) leve e outro paciente como Hipertensão Pulmonar (HP) pós-capilar com POAP=23mmHg. O

paciente com HP após cateterismo cardíaco teve a confirmação do comprometimento cardíaco pela Doença de Chagas e não foi incluído na prevalência do estudo. A prevalência de HAP no estudo foi de 1/99 (1,01%) em pacientes com a forma crônica indeterminada.

Discussão:

Estudo transversal e observacional com o objeto de detectar a prevalência HAP em indivíduos com a forma crônica indeterminada da Doença de Chagas. Até o momento, ao nosso conhecimento há ausência de trabalhos semelhantes.

Ao realizarmos ecocardiografias encontramos seis indivíduos com valores de PSAP > 40 mmHg com suspeita de HP. Destes, cinco realizaram cateterismo cardíaco direito que permitiram definir se a Hipertensão é pré-capilar ou pós-capilar.

A prevalência da HAP idiopática nos principais estudos europeus realizados é de aproximadamente 15 casos e incidência de 5,9 casos por milhão de habitantes. Estudo recente na Grã-Bretanha descreveu 97 casos/ 1 milhão de habitantes, com predomínio do sexo feminino 1,8: 1,0. Os Estados Unidos da América descrevem a incidência de 4,5 a 12,3 casos por 100.000 habitantes com predomínio dos casos de HP^{11,14,87}. Se extrapolássemos os nossos resultados de prevalência de HAP: 1,01% na Forma Crônica Indeterminada de Chagas para 100.00 ou 1 milhão de habitantes, ainda assim, seriam proporcionalmente maiores do que em outras condições associadas como na infecção pelo HIV.

Em relação às características epidemiológicas e clínicas do estudo não ocorreram diferenças estatísticas entre os grupos. Houve predomínio do gênero masculino e os indivíduos foram considerados como eutróficos e com sobrepeso e com Classes funcionais NYHA (I-II): 93,45% predominantemente.

Em particular os dois indivíduos com Chagas e confirmados como portadores de HP e HAP pelo cateterismo cardíaco direito apresentaram as seguintes características: O indivíduo com HP, sexo masculino, idade: 66 apresentou IMC (kg/m²): 19,38 e classe funcional NYHA: III. Encontra-se na faixa etária prevista mais prevalente para HP e apresenta maior risco de comprometimento cardiovascular por ter Doença de Chagas. A classe funcional NYHA III, confirma a exuberância clínica presente na sintomatologia caracterizada por fadiga e dispneia presentes neste indivíduo devido ao comprometimento cardíaco pela Doença de Chagas.

O indivíduo caracterizado como HAP possui dados epidemiológicos compatíveis aos descritos na literatura: sexo feminino e idade: 48 anos, Classe funcional: II. Possui IMC (kg/m^2): 22,86 considerada eutrófica de acordo com IMC, sendo que o peso não contribuiu como agravante no diagnóstico de HAP. Os sintomas de fadiga e dispneia embora presentes na vida do indivíduo não são obstáculos para a realização das atividades diárias, refletindo o importante mecanismo cardiopulmonar adaptativo presente na HAP.

Correlacionando HP com Doença de Chagas crônica cardíaca na literatura, encontramos uma revisão sistemática que incluiu 12 estudos publicados entre 1991 e 2006. Sendo que em oito havia 3928 indivíduos acompanhados em quatro hospitais. Aproximadamente 10% (349) apresentavam elevado risco de óbito iminente, idade média entre 43 a 59 anos e predomínio do sexo masculino. No entanto, o estudo teve algumas limitações como não ter variáveis de risco padronizadas e indivíduos em estágios clínicos diversos de assintomáticos a miocardiopatia chagásica. O comprometimento cardiovascular foi descrito como a principal causa de mortalidade e a morte súbita esteve presente em dois estudos⁸⁸.

Estudo com 158 indivíduos descreveu Doença de Chagas, Hipertensão Pulmonar e sobrevida. Destes 99 indivíduos pertenciam ao gênero masculino, idade 48 ± 12 anos e classe funcional NYHA (I-II): 79%. Foram observados por um período de 34 ± 23 meses, 44 (28%) evoluíram a óbito, 24 (55%) por falência cardíaca direita e progressiva e 16 (36%) por morte súbita. Porém, trata-se novamente de estudo envolvendo indivíduos com a Forma Cardíaca da Chagas⁸⁹.

No Estado de São Paulo, estudo realizado em dois centros de referência detectou 123 indivíduos com HP, 62% com classe funcional NYHA (III - IV) e Pressão Sistólica do VD (PSVD): $83,48 \pm 24,61$ mmHg. Não houve correlação entre a classe funcional dos pacientes e o valor da PSVD. Cerca de 50% dos pacientes tinham o diagnóstico de HAPI, 30% tinham doença associada à esquistossomose e 10% tinham HP associada a doença do tecido conectivo. O tempo de dispneia até o diagnóstico foi variável e não houve correlação com a classe funcional dos pacientes. Apesar das diferentes etiologias, os pacientes apresentaram características semelhantes relacionadas a HP¹⁹.

Em relação ao teste de caminhada de seis minutos, considerando que o exercício aumenta o fluxo pulmonar em indivíduos com HP e conseqüentemente

aumenta a Pressão Arterial Pulmonar média e a pós-carga do VD, conseqüentemente com a disfunção ventricular pode ocorrer aumento do débito cardíaco e redução da frequência cardíaca e elevação da pressão arterial sistólica. O aumento da pós-carga do VD ocasiona dispnéia e pode dificultar a conclusão do exercício⁹⁰. A HP é um estado hemodinâmico caracterizado pela intolerância progressiva ao exercício decorrente da insuficiência cardíaca direita e das perdas dos mecanismos de adaptação do VD⁹¹.

No presente estudo o grupo G3 realizou DC6m (Real) : 390(386-472)m e o DC6 m (Predito) seria de 472 (456-517)m, os grupos G2 e G3 percorreram também distância menor que o predito. A distância menor percorrida pelo Grupo G3 quando comparado aos demais grupos pode sugerir que a presença de HP é um dos fatores de limitação e condicionamento físico.

Em especial, o indivíduo confirmado como HP a distância caminhada de 6 minutos (DC6M) real (390m) foi significativamente menor em relação ao valor predito (578m) provavelmente devido ao comprometimento cardíaco causado pela Doença de Chagas e a classe funcional NYHA (III), que provavelmente contribuíram para reduzir seu desempenho físico em relação ao exercício.

Por outro lado, a paciente com HAP apresentou a DC6M real (570m) e predito (578m) sem diferença significativa. Tal fato pode ser justificado pela presença da Classe Funcional NYHA II e por prováveis mecanismos adaptativos relacionados principalmente às câmaras cardíacas direitas como a complacência do AD e VD.

Miyamoto et al. avaliaram 43 pacientes com HAP idiopática e verificaram que a TC6M diminui proporcionalmente à gravidade da classe funcional segundo a *New York Health Association*. Também verificaram que a distância caminhada correlaciona-se significativamente com os valores basais do débito cardíaco, da resistência vascular pulmonar e da pressão média da artéria pulmonar; e fortemente com o pico de consumo de oxigênio, o pulso de oxigênio e o equivalente respiratório para CO₂, determinados por testes de exercício máximo. O TC6M reflete, portanto, a capacidade determinada por testes de exercício cardiopulmonar máximo em pacientes com HAP, mostrando que a distância caminhada tem uma associação forte e independente com a mortalidade, com um ponto de corte de 332 m⁹².

A distância caminhada tem relação inversa com a gravidade da classificação de NYHA, isto é, pacientes com maior limitação funcional são os que caminham menos

durante o teste^{93,14}. A distância caminhada reduzida foi fator de risco independente para mortalidade em vários estudos, com valores variáveis na literatura entre: 250m, 300m, 399m e 440m⁹⁴⁻⁹⁸. No presente estudo a média de DC6M do G3 foi 390m, discretamente acima do ponto de corte de 332m, mas com risco leve de mortalidade.

As espirometrias foram realizadas para diagnosticar possíveis patologias pulmonares causadoras de Hipertensão Pulmonar e excluir Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Os laudos foram considerados normais em 82,24% (88), compatíveis com a prevalência de não tabagistas dos indivíduos do estudo (80%), demonstrando pouco provável a presença de doença de vias aéreas nos grupos estudados. As variáveis: CVF, VEF1 e VEF1/CVF > 70% pós – broncodilatador, mantiveram - se dentro dos valores da normalidade⁹⁹.

Em relação à expressão de NO, nesse estudo os pacientes com Chagas nos dois grupos apresentaram níveis séricos elevados e com significância estatística ao compararmos ao Grupo Controle. Os pacientes chagásicos apresentaram níveis elevados de NO em relação ao Controle (G1) independente da presença de HP.

O paciente com Chagas com HAP apresentou elevada dosagem de NO, a biodisponibilidade do NO manteve-se em níveis elevados pelo provável processo inflamatório associado à Doença de Chagas. O NO neste caso provavelmente não foi fator de proteção para impedir a HAP.

O paciente com HP apresentou também expressou nível elevado de NO: (1,02 μmol) e indícios de comprometimento cardíaco esquerdo por ter pressão pós-capilar elevada. Neste caso a persistência dos níveis elevados de NO provavelmente pode ter facilitado a evolução para a forma cardíaca da Doença de Chagas e não ter sido fator de proteção para o desenvolvimento de HP.

Em relação ao NO devemos considerar que todos os demais pacientes com Chagas apresentaram níveis elevados em relação aos indivíduos controles, provavelmente pela manutenção de níveis elevados da *eNOS* que funcionou como fator de proteção para evolução a HAP. No entanto a biodisponibilidade do NO altera-se continuamente e está associada a presença de processos inflamatórios, quanto maior a permanência de reposta inflamatória do indivíduo em relação a Doença de Chagas ou outros insultos, pode aumentar a presença da fração *iNOS* e facilitar a evolução para a forma cardíaca da Doença de Chagas e provavelmente para HAP, já que o organismo não disponibiliza da *eNOS* em quantidades

suficientes como fator de proteção endotelial.

Dados da literatura descrevem níveis elevados de NO em pacientes com Chagas Cardíaco. Níveis elevados de NO em pacientes com a Forma Indeterminada da Chagas pode ser indício de que a Doença de Chagas expressaria níveis elevados de NO e TNF- α e possivelmente predisporia a disfunção ventricular esquerda e severidade do quadro cardíaco⁴¹.

Pisseti et. al. realizou a dosagem de NO em 80 indivíduos: 20 com Chagas Cardíaco, 20 com Chagas digestivo, 20 com a forma indeterminada e 20 controles negativos para Chagas. Indivíduos do grupo controle apresentaram níveis mais elevados de NO em relação aos infectados por *Trypanosoma cruzi*. Entretanto, pacientes com a forma digestiva apresentaram menores níveis de NO quando comparados aos grupos com Doença de Chagas Cardíaca, Indeterminado e ao controle. Todavia, dados da literatura demonstraram níveis elevados de NO em pacientes cardíacos e sem alteração significativa em pacientes digestivos⁴¹. Essas diferenças poderiam ser explicadas com base na modulação positiva de TNF- α sobre o NO, não havendo aumento de TNF- α nos pacientes digestivos seria esperado que não houvesse aumento significativo de NO¹⁰⁰.

Pérez-Fuentes e cols demonstraram aumento simultâneo de TNF- α e NO em pacientes cardíacos. Na fase crônica, altos níveis plasmáticos de NO foram significativamente mais elevados ($p < 0,0001$) em pacientes com a forma cardíaca descompensada quando comparados com indivíduos com cardiopatia mais branda, sugerindo papel do NO sistêmico na cardiopatia dilatada⁴¹.

Estudo em macacos *rhesus* machos confirmaram que altos níveis de NO foram detectados após 6 meses de infecção pela *T. cruzi*, sendo que os maiores níveis estavam relacionados com problemas cardíacos severos , já que os macacos não infectados pelo protozoário apresentaram níveis baixos de NO ¹⁰¹.

Em pacientes com HAP observou-se redução da biodisponibilidade de NO²³. Alguns estudos tem relacionado a HAP à redução dos níveis das eNOS com consequente diminuição do NO, ou ainda a situações que elevam o consumo de NO por espécies reativas de oxigênio que aumentam o estresse oxidativo , resultando em diminuição da síntese de NO^{30,32,33}. Outros estudos mostram a expressão de eNOs inalterada ou mesma aumentada em pacientes com HAP ^{23,102,26} .

Como dito anteriormente, O NO em doses elevados pode contribuir para a

evolução dos pacientes para a forma cardíaca, neste sentido pode ser considerado como um biomarcador da evolução da Doença de Chagas por mecanismos relacionados ao estresse oxidativo. No entanto, a elevação dos níveis de NO, principalmente em relação a *eNOS* atuaria como fator de proteção endotelial na fase crônica da doença de Chagas impedindo que a maioria dos indivíduos evoluíssem com HAP. Diferentemente da *iNOS* que agravaria o quadro de HAP na fase aguda da Doença de Chagas²³. Nosso trabalho não analisou em especial *eNOS* e *iNOS* para responder esta hipótese que teria sido mais esclarecedor, mas poderá ser um dos métodos de análise no estudo próximo incluindo pacientes chagásicos na forma cardíaca com e sem HP.

Os parâmetros ecocardiográficos do estudo indicaram sobrecarga cardíaca por volume sanguíneo e aumento da dimensão de AE. Valores de AE: no G3: 40,5 (38-44) mm quando comparados aos grupos G2 e G1, mostrando que a sobrecarga de volumes pode ser um dos fatores de risco que contribui para HP. O paciente com HAP: apresentou diâmetro do AE: 44 mm e o paciente com HP pós- capilar: 44 mm e medidas de VE: 52 mm e VE: 54 mm respectivamente.

Ao compararmos os índices referentes à massa de VE e IMVE observamos que o paciente com HAP é maior tanto em superfície corpórea como em IMC em relação ao indivíduo com HP pós-capilar, porém o indivíduo com HP apresenta a massa e o índice de massa de VE aumentados em relação ao paciente com HAP. Comparando o paciente HP ao HAP, há uma tendência ao aumento de Massa do VE tendendo a Hipertrofia do VE, característico de comprometimento esquerdo do cardíaco pela Doença de Chagas presente neste indivíduo.

Os valores de *Vmx-e* e *Vmx-a* encontraram-se reduzidos no paciente com HP: (35) e (60) respectivamente, demonstrando que a redução do fluxo da mitral está presente em quadros relacionados a disfunção diastólica esquerda associada ao comprometimento cardíaco da Doença de Chagas. Entretanto, o paciente com HAP manteve valores de *Vmx-e*:52 e *Vmx-a*:83 próximos aos obtidos no G1 conforme descrito acima demonstrando a ausência de comprometimento cardíaco.

A fração de ejeção não teve significância estatística, porém o indivíduo com HP: apresentou redução da FE em três medidas distintas: FE: Teichloz (38%), FE: Simpson:(39%) e FE Cubo: (46%) , confirmando o comprometimento cardíaco pela Doença de Chagas , enquanto o indivíduo com HAP com FE > 60% nas três

medidas.

Estudos descrevem graus variáveis de disfunção diastólica e estimativas indiretas de enchimento ventricular da PSAP em indivíduos com HP. Quando comparados às miocardiopatias dilatadas idiopáticas, apresentam aumento das pressões de enchimento ventricular das artérias pulmonares, aumento dos volumes ventriculares e redução da fração de ejeção ^{103,104}.

A Doença de Chagas vem sendo hoje objeto de intensas investigações no sentido de investigar algum grau de envolvimento miocárdio. No entanto há dúvidas na literatura quanto aos reais significados das alterações descritas principalmente quanto aos critérios de inclusão dos pacientes na forma indeterminada por não serem homogêneos, os ECG interpretados com liberalidade e a maioria dos estudos sem grupo controle.

É esperado que pacientes com a forma indeterminada da Doença de Chagas apresentem índice de desempenho sistólico global do VE dentro da normalidade em condições basais. Entretanto, a discinesia apical tem sido relatada em até 10-40% desses pacientes e a hipocinesia da região pósterio – apical do VE foi descrita como alteração predominante em 22% dos casos e hipocinesia difusa em 4%. Alguns estudos descrevem aumento das dimensões e/ou menor desempenho sistólico do VE, enquanto outros não mostram qualquer diferenciação entre normais e chagásicos ^{103,104}.

Em relação a estimativa da PSAP é dependente do jato da regurgitação da tricúspide e da pressão do átrio direito. Aproximadamente 10% dos casos não é possível medir a velocidade de regurgitação da tricúspide impedindo a estimativa do PSAP ^{104,105}. Tal como descrito na literatura, parte dos indivíduos do estudo não foi possível quantificar a PSAP.

O algoritmo do estudo mostrou que mesmo em pacientes considerados sintomáticos, a ecocardiografia conseguiu detectar os sugestivos de HP em apenas 06 dos 99 pacientes (6,1%), mostrando limitada sensibilidade em detectar HP somente baseada em sintomas. Entretanto, dos seis sugestivos de HP quando foram realizados cateterismo cardíaco direito em cinco, foram confirmados HP em dois (40%), mostrando que pacientes com PSAP > 40mmHg devem ser submetidos ao estudo hemodinâmico para confirmação diagnóstica.

Ghio et. al. observaram 72 ecocardiografias com PAH idiopática encontrou

mortalidade mais elevada em pacientes com diâmetro ventricular direito >36,5mm em relação aos que tinham diâmetro ventricular <36,5mm. Mortalidade similar se a espessura >6,6mm. No entanto, diâmetro de VD > 36,5mm associado a espessura > 6,6mm não houve associação com pior prognóstico. Sugere-se que o aumento do VD é marcador de pior prognóstico em relação à espessura do VD, que reduz o risco associado com dilatação do referido ventrículo⁸⁹.

A capacidade funcional do VD é o principal determinante do prognóstico da HP, enquanto consegue manter o DC apesar do aumento na pós-carga, o paciente permanece pouco sintomático¹⁰⁶.

Então, o TAPSE é uma medida que calcula a distância do anel da válvula pulmonar ao ápice do VD durante a sístole. Valores de TAPSE <1,8cm indicam disfunção de VD, é marcador de prognóstico e sobrevida¹⁰⁷.

Neste estudo os valores de TAPSE não diferiram entre os grupos. O indivíduo com HAP teve TAPSE: 2,01 e o indivíduo com HP: 1,7 com a forma cardíaca da Doença de Chagas, reduzido em relação ao parâmetro desejado. É possível que este paciente possa ter prognóstico mais reservado, visto a função sistólica de VD está mais comprometida. O aumento da pós – carga induz a morfologia da massa muscular e perfusão do VD, sendo que a dilatação do VD pode levar a alterações na complacência do VE, pelo abaulamento septal. Estes fatores contribuem para a redução do Débito Cardíaco que leva a diminuição da pressão de perfusão coronariana. O aumento da massa miocárdica associado às mudanças de perfusão coronariana podem causar isquemia relativa piorando a performance do VD¹⁷.

Da mesma forma a PSAP foi estatisticamente significativa quando comparados ao G3, mostrando que valores aumentados da PSAP neste grupo pode ser indício de comprometimento de VD.

Limitação do Estudo:

Ausência de literatura ao nosso conhecimento envolvendo pacientes com Chagas forma crônica indeterminada e Hipertensão Pulmonar e reduzido número de pacientes com suspeita de Hipertensão Pulmonar no estudo (06).

Conclusões:

A prevalência de HAP em portadores de forma crônica indeterminada da doença de Chagas é de 1,01%, sendo um alerta para a comunidade acadêmica quanto a prognóstico e sobrevida desses indivíduos.

A biodisponibilidade elevada do NO está presente nos pacientes com Chagas com ou sem sintomas de HP.

Os dados presentes no estudo reforçam a hipótese de que pacientes com Doença de Chagas indeterminado sofrem com a sobrecarga de volume intravascular, desencadeada por estado hiperdinâmico lento associado a processo inflamatório intenso com provável evolução para comprometimento cardíaco.

Referências:

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Update clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:543-54.
2. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension on the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;2005:2243-78.
3. Badesch DB, ABman SH, Aheam GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:35S-62.
4. Hoepfer M, Levy D, Rober. Review .Saudi Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 2014 Updates. *Ann Thorac Med*. 2014 Jul-Sep; 9(Suppl 1): S1–S15.
5. Rubin LJ, American College of chest Physican. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension:ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1Suppl):4s-6.
6. Galie N, Rubin LJ. A review of the third World Symposium on pulmonary arterial hypertension. *JACC*. 2004;43:S1-88.
7. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S55-66.
8. Pedra CAC, Neves J, Arieta SR, Santiago J, Arnoni D, Figueiredo F, et al. Avaliação hemodinâmica da hipertensão arterial pulmonar secundária a cardiopatias congênitas. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2005;13(3):231-9.
9. Souza R. Diretrizes brasileiras para manejo da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 2:S24-7.
10. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar: uma atualização. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):795-811.
11. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:104-9.
12. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States. How REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries. *Chest*. 2011;139(1):128-37.
13. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary hypertension results: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):790-6.
14. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30.

15. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber qualification; a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber qualification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography: a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;118(12):1440-63.
16. Guazzi M, Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev*. 2012;21(126):338-46.
17. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-31.
18. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.
19. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins BC, Araki JS, Souza R. Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of São Paulo. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52:139-43.
20. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Sereni D, Raffi F, Pialoux G, Yeni P, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in current antiretroviral therapy Era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;117:108-13.
21. Update Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
22. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
23. Dias-Junior CA, De Assis Cau SB, Tanus-Santos JE. Papel do óxido nítrico na regulação da circulação pulmonar: implicações fisiológicas, fisiopatológicas e terapêuticas. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):412-9
24. Haworth SG. Role of the endothelium in pulmonary arterial hypertension. *Vascul Pharmacol*. 2006;45(5):317-25.
25. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1:S193-201.
26. Xu W, Kaneko FT, Zheng S, Comhair SA, Janocha AJ, Goggans T, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary arterial hypertension. *FASEB J*. 2004;18(14):1746-8.
27. Förstermann U, Boissel JP, Kleinert H. Expressional control of the 'constitutive' isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J*. 1998;12(10):773-90.
28. Andrew PJ, Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):521-31.

29. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med.* 1997;48:489-509.
30. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1995;333(4):214-21.
31. Cracowski JL, Cracowski C, Bessard G, Pepin JL, Bessard J, Schwebel C, et al. Increased lipid peroxidation in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;164(6):1038-42.
32. Nicod LP. The endothelium and genetics in pulmonary arterial hypertension. *Swiss Med Wkly.* 2007;137(31-32):437-42.
33. Sittipunt C, Steinberg KP, Ruzinski JT, Myles C, Zhu S, Goodman RB, et al. Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):503-10.
34. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1925-32.
35. Xue C, Johns RA. Endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1642-4.
36. Morris CR, Morris SM Jr, Hagar W, Van Warmerdam J, Claster S, Kepka-Lenhart D, et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(1):63-9.
37. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D, et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(7):1414-8.
38. Mehta S. The effects of nitric oxide in acute lung injury. *Vascul Pharmacol.* 2005;43(6):390-403.
39. Abel LC, Rizzo LV, Tanmi B, Albuquerque F, Bacal F, Carrara D, et al. Chronic Chagas' Disease cardiomyopathy patients display an increased IFN-gama response to trypanosome cruzi infection. *J Autoimmun.* 2001;17:99-107.
40. Ribeirão M, Pereira-Chiocola VL, Penia L, Frageta Filho A, Schenkman S, Rodrigues MM. Chagasis patients develop a type 1 immune response to trupanossoma cruzi trans-sialidase. *Parasite Terminol.* 2000;22:49-53.
41. Pérez-Fuentes R, López-Colombo A, Ordonez-Toquero G, Gomez-Albino I, Ramos J, Torres-Rasgado E, et al. Correlation of the serum concentrations of tumor necrosis factor and nitric oxide with disease severity in chronic Chagas disease. (American trypanosomiasis). *Ann Trop Med Parasitol.* 2007;101:123-32.
42. Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104 Suppl 1:17-30.
43. Araujo A, Jansen AM, Reinhard K, Ferreira LF. Paleoparasitology of Chagas disease: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104 Suppl 1:9-16.

44. Bilate AMB, Cunha Neto E. Chagas disease cardiomyopathy current concepts of al on old disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008;50(2):67-74.
45. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90:33-43.
46. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy--where do we stand after a hundred years? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(4):300-16.
47. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doenças de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38:1-29.
48. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102 Suppl 1:75-85.
49. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e52-4.
50. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):22-7.
51. Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Ambrosio G, Milei J. Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! *Eur Heart J*. 2008;29:2587-91.
52. Gilber SR. Reação em cadeia da polimerase em comparação com o teste de imunofluorescência indireta (IFI) e ELISA (enzimaimunoensaio) no diagnóstico para a doença de Chagas [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2007.
53. Santo AH. Tendência da mortalidade relacionada à doença de Chagas, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2006: estudo usando causas múltiplas de morte. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(4):299-309.
54. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
55. Marin-Neto JA, Rassi Jr A. Update on Chagas heart disease of the centenary of its discovery. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(11):1211-6.
56. Alves RMA, Thomaz RP, Almeida EA, Wanderley JS, Guariento ME. Chagas' Disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with chagas' disease in elderly patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(6):622-8.
57. Benedetti TR, Antunes PC, Rodriguez-Añez CR, Mazo GZ, Petroski EL. Reprodutibilidade e validade do questionário internacional de atividade física em homens idosos. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(1):11-6.
58. Viebig RF. Perfil da saúde cardiovascular de uma população adulta da região metropolitana de São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(1):353-60.
59. Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira Junior MT, Supironi A, Strung-Cassaró C, Ramirez JAF, et al. Por que os portadores de cardiomiopatia chagásica tem pior evolução que os não chagásicos. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91:389-94.
60. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2005;31(2):S1-8.

61. Steiner J, Wu WC, Jankowich M, Maron BA, Sharma S, Choudhary G. Echocardiographic predictors of mortality in patients with pulmonary hypertension and cardiopulmonary comorbidities. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119277. doi: 10.1371/journal.pone.0119277. eCollection 2015.
62. Xavier SS, de Sousa AS, do Brasil PEAA, Gabriel FG, de Holanda MT, Hasslocker– Moreno A. Apical aneurysm in the chronic phase of Chagas disease: prevalence and prognostic value in an urban cohort of 1053 patients. *SOCERJ*. 2005;18:351-6.
63. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society and Lung Transplantation. Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;1-45.
64. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Diretrizes para avaliação ecocardiográfica do coração direito em adultos: um Informe da Sociedade Americana de Ecocardiografia Aprovado pela Associação Européia de Ecocardiografia. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713.
65. D'Alto M, Scognamiglio G, Dimopoulos K, Bossone E, Vizza D, Romeo E, et al. Right heart and pulmonary vessels structure and function . *Echocardiography*. 2015;32 Suppl 1:S3-10.
66. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham Jr TP. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 1999;1:7-21.
67. Cecconi M, Johnson E, Rhods A. What role does the right side of the heart plays in the circulation? *Crit Care*. 2006;10 Suppl 3:55.
68. Magder S. Point: counter point: the classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. *J Appl Physiol*. 2006;101:1523-5.
69. Gelape CL, Nunes MCP, Bráulio R, Nogueira PH, Andrade AS, Machado PAB, et al. Pressão pulmonar aferida pela ecocardiografia em pacientes chagásicos indicados para transplante cardíaco. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(1):54-60.
70. Provencher S, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;32:393-8.
71. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 Suppl:D42-50.
72. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:888-94.
73. Serrano C, Rocha e Silva M. A review of cardiopulmonary research in brazilian medical journals:clinical,surgical and epidemiological data. *Clinics*. 2010;65(4):441-5.
74. Dias JC, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97:603-12.

75. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chestradiograph. *Radiographics*. 2012;32:1085-7.
76. Bonderman D, Wexberg P, Martischinig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2011;37:1096-103.
77. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. ACCF/AHA 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*. 2013; 128(16):1810-52.
78. Pereira de Sousa LA, Britto RR, Ribeiro AL, Baracho SM, da Costa Val Barros V, Carvalho VT, et al. Six minute walk test in patients with cardiac pacemakers. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008;28(4):253-7.
79. Standardization of Spirometry - 1987 Update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1285-98.
80. Pereira C, Barreto S, Simões J, Pereira F, Gerstler J, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Bras Pneumol*. 1992;18:10-22.
81. Rodrigues RJ, Pereira CAC. Resposta a broncodilatador na espirometria: que parâmetros e valores são clinicamente relevantes em doenças obstrutivas? *J Pneumol*. 2001;27:35-47.
82. Ferguson GT, Enright PL, Buisi AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the national lung health education program. *Chest*. 2000;117:1146-61.
83. Camargo VM, Martins BCS, Jardim C, Fernandes CJC, Hovnanian A, Souza R. Validação de um protocolo para o teste de caminhada de seis minutos em esteira para avaliação de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2009;35(5):423-30.
84. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
85. Borg G. Escala CR10 de Borg. In: Escalas de Borg para dor e esforço percebido. São Paulo: Manole; 2000. p. 43-7.
86. Pereira Junior GA, Marson F, Ostini FM, Antoniazzi P, Gomide MDA, Basile-Filho A. Monitorização hemodinâmica invasiva. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1998;31:380-99.
87. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 Suppl:D51-9.
88. Rassi Jr A, Rassi A, Rassi GS. Predictors of mortality in chronic Chagas Disease: a systematic review of observation studies. *Circulation*. 2007;115 ;1101-8.
89. Nunes MC, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;127:372-9.
90. Fowler RM, Gain KR, Gabbay E. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Med*. 2012 (2012):1-10.

91. Chin KM, Kim NHS, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis.* 2005;16:13-8.
92. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:487-92.
93. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;16(43):5S-12.
94. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen saturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2001;17:647-52.
95. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:780-8.
96. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(10):1725-32.
97. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D34-41.
98. Deboeck G, Niset G, Vachiery JL, Moraine JJ, Naeije R. Physiological response to the six-minute walk test pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2005;26:667-72.
99. Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica DPOC –2004 *J Bras. Pneumol.*2004;30 Supl 5 : S1-42 .
100. Silva JS, Vespa GN, Cardoso MA, Aliberti JC, Cunha FC. Tumor necrosis factor alpha mediates resistance to *Trypanosoma cruzi* infection in mice by inducing nitric oxide production in infected gamma interferon-activated macrophages. *Infect Immun.* 1995; 63:4862-7.
101. Carvalho CM, Silverio JC, da Silva AA, Pereira IR, Coelho JM, Britto CC, et al. Inducible nitric oxide synthase in heart tissue and nitric oxide in serum of *Trypanosoma cruzi*-infected rhesus monkeys: association with heart injury. *PloS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1644. doi: 10.1371/journal.pntd.0001644.
102. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1925-32.
103. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suárez JA, Casal H, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation.*1980;62:787-99.
104. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation.* 1984;70:657-62.

105. Woods J, Monteiro P, Rhodes A. Right ventricular dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:532-40.
106. Ghio S, Pazzano AS, Klersy C, Scelsi L, Raineri C, Camporotondo R, et al. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2011;107:628-32.
107. Forfia PR, Fisher MR, Malthai SC, Houstein-Harris T, Hemnes AR, Borlough BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(9):1034-41

Anexos:

Resumo dos indivíduos com HP e HAP.

HP: paciente do sexo masculino, idade: 67 anos, diagnosticado como HP apresentou parâmetros Ecocardiográficos: diâmetro do AE: 44mm , FE: Teichloz: 38%, FE: Simpson: 39% e FE cubo: 46%, ou seja todas as medidas inferiores a 50%, Massa do VE: 192,65g, Massa/SC: 130,96g/m². Vmx-e: 35 e Vmx-a: 60 e TAPSE=1,71cm e IT discreta com PSVD: 41mmhg. Em relação ao cateterismo cardíaco direito: Pressão Capilar média: 23,DC: 2,4 Sat O₂: 99 em ar ambiente e RVP: 437 e RVS: 3743, com Hipertensão Pulmonar e componente venocapilar pulmonar moderado. Sendo que os valores de RVP e RVS encontram-se acima dos valores de referência: 150-250 e 900-1400 dinas/ seg/cm⁻⁵ de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia. O paciente com diagnóstico de HP teve biodisponibilidade de NO: 1,02 µmol, superior ao grupo controle (0,07- 0,08 µmol) . O nível elevado da dosagem de NO do paciente com Chagas associado a HP pós-carga, assemelha-se aos dados da literatura, onde o NO apresenta-se elevado devido por comprometimento cardíaco.

HAP: paciente, sexo feminino com 48 anos, diagnosticada como HAP. Apresentou parâmetros Ecocardiográficos: diâmetro do AE: 44 mm, FE(Teichloz: 61), FE: Simpson: 60 e FE (cubo): 70 , Massa do VE: 180,79g Massa/SC: 106,08g/m². Vmx-e: 52 e Vmx-a: 83 e TAPSE=2,01cm e IT discreta com PSVD: 42 mmhg .Em relação ao cateterismo cardíaco direito : Pressão Capilar média: 14mmHG , DC: 4,8 Sat O2: 100% em ar ambiente e RVP: 310 e RVS: 1935(dinas/seg/cm⁻⁵) e diagnóstico: Hipertensão arterial Pulmonar . Sendo que os valores de RVP e RVS estão acima dos valores de referência conforme citado. Apresentou fração de ejeção próxima a normalidade sem grandes repercussões clínicas. A expressão de NO mostrou-se elevada (1,04 µmol) quando comparado a dosagem do grupo controle (0,07 a 0,08). O NO elevado neste caso também não foi fator de proteção para impedir a HAP e possivelmente seja um marcador para evolução a Chagas Cardíaco no futuro.