

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical

Angela Braga Rodrigues

**AVALIAÇÃO DO ANTIGENO CARBOIDRATO-125 COMO MARCADOR
FUNCIONAL E DE PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM CARDIOPATIA
CHAGÁSICA CRÔNICA.**

Belo Horizonte - MG 2013

Angela Braga Rodrigues

**AVALIAÇÃO DO CARBOIDRATO-125 COMO MARCADOR FUNCIONAL E DE
PROGNÓSTICO EM UM GRUPO DE PACIENTES COM CARDIOPATIA
CHAGÁSICA CRÔNICA.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Medicina Tropical.

Orientador: Prof Fernando Antonio Botoni

Co-Orientador: Prof. Henrique Oswaldo da Gama Torres

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

R696a Rodrigues, Angela Braga.
Avaliação do Antígeno Carboidrato-125 como marcador funcional e de prognóstico em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica [recursos eletrônicos]. / Angela Braga Rodrigues. - - Belo Horizonte: 2013.

91f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Fernando Antônio Botoni.

Coorientador (a): Henrique Oswaldo da Gama Torres.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Chagas. 2. Cardiomiopatia Chagásica. 3. Antígeno Ca-125. 4. Biomarcadores. 5. Dissertação Acadêmica. I. Botoni, Fernando Antônio. II. Torres, Henrique Oswaldo da Gama. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 705

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E
MEDICINA TROPICAL

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

"Avaliação do antígeno carboidrato-125 como marcador funcional e de prognóstico em pacientes com cardiopatia chagásica crônica"

ANGELA BRAGA RODRIGUES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, área de concentração INFECTOLOGIA E

Aprovada em 13 de agosto de 2013, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Fernando Antonio Botoni - Orientador
Faculdade de Medicina - UFMG

Prof(a). Antonio Luiz Pinho Ribeiro
Faculdade de Medicina - UFMG

Prof(a). Juliana de Assis Silva Gomes Estanislau
Instituto de Ciências Biológicas - UFMG

Belo Horizonte, 13 de agosto de 2013.

Dedicatória

*À minha irmã Aline, companheira de todas as horas,
ao meu marido Carlos Eduardo,
ao meu pai Anielo,
à minha mãe, Suzana,
à minha avó Lenir,
preciosas alegrias de todos meus dias.*

AGRADECIMENTOS

À Deus sempre em primeiro lugar.

Ao Professor Fernando Antônio Botoni, por sua confiança ao iniciarmos uma caminhada e durante todo esse tempo, por sua preciosa amizade, por sua paciência, por seu grande, constante e valioso apoio e por difundir de forma tão generosa seu grande conhecimento.

Ao Professor Manoel Otávio por sua calorosa recepção, grande e importante apoio; por seu contagiante entusiasmo com o exercício e ensino da medicina.

Ao Professor Henrique Oswaldo, por sua confiança, receptividade e solicitude.

À Professora Maria do Carmo, por sua valiosa participação e entusiasmo e forte apoio ao estudo.

À Mari Natali por sua contribuição com a análise estatística, e por esclarecer tantas dúvidas.

Aos pacientes com doença de chagas com quem tanto aprendi, não somente sobre a doença, mas também sobre a vida.

RESUMO

A doença de Chagas ao completar um século de sua descrição original, continua representando terrível impacto sobre a humanidade. Existem em todo o mundo, principalmente na América Latina, cerca de 10 milhões de pessoas infectadas. (WHO 2010). No Brasil, predominam os casos crônicos decorrentes de infecção por via vetorial. A doença de Chagas representa problema mundial devido à migração de pessoas infectadas para países desenvolvidos, principalmente para a América do Norte e Europa. Entre os indivíduos infectados, 30% têm ou terão alguma forma de comprometimento cardíaco e 15% apresentam ou apresentarão formas mais graves de insuficiência ventricular esquerda, principal marcador de sua morbimortalidade. A fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC) consequente à cardiopatia chagásica não parece diferir das formas de miocardiopatia idiopática ou isquêmica, sob complexo aspecto fisiopatológico com alterações hemodinâmicas, neuro-hormonais e inflamatórias. Recentemente, mostrou-se associação do marcador tumoral Ca-125 com a insuficiência cardíaca crônica e aguda de diversas etiologias. Em estudo prospectivo, acompanhamos 50 pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC) selecionados no ambulatório de referência de Doença de Doença de Chagas da UFMG (CTR-DIP-Orestes Diniz). Objetivamos avaliar o Ca-125 como marcador funcional e de prognóstico em pacientes com CCC. Encontrou-se associação do Ca-125 com marcadores de gravidade, como redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, dilatação do ventrículo direito e aumento do peptídeo natriurético tipo B(BNP). Os pacientes que foram a óbito e os que foram hospitalizados por descompensação congestiva da IC, apresentaram níveis mais elevados dessa glicoproteína. A dosagem do Ca-125 poderia contribuir na avaliação clínica dos pacientes com IC, ajudando a identificar aqueles sob-risco maior de deterioração clínica progressiva.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Insuficiência cardíaca. BNP. Ca-125. Marcadores tumorais.

ABSTRACT

Chagas disease was described in 1909 and after one century it still plagues humanity. There are around 10 million infected individuals in the whole world but mainly in Latin America (WHO 2010). In Brazil, chronic cases are mainly due to vectorial transmission. Nowadays Chagas disease has become a worldwide problem due to migration of people to North America and Europe. 30% of infected individuals have or will have some form of cardiac manifestation and 15% show or will show systolic dysfunction which is the most severe manifestation. Chagas cardiomyopathy (CCC) does not seem to be different from other forms of cardiopathies such as ischemic or dilated, in regard to a complex pathophysiological mechanism with hemodynamic, neurohormonal and inflammatory alterations. Recently it has been shown an association of tumor marker antigen carbohydrate-125 (Ca-125) and acute or chronic heart failure (HF) of diverse etiologies. In a prospective study we have followed 50 patients with CCC in a reference Chagas Disease outpatient clinic from our University Hospital. We have aimed to evaluate Ca-125 as a functional and prognostic marker in patients with CCC. We have found an association of Ca-125 and severity markers such as reduced left ventricular ejection fraction and right ventricular dilation on echocardiogram and also with serum levels of brain natriuretic peptide (BNP). Patients that died and the ones that were hospitalized due to HF had higher Ca-125 serum levels. Ca-125 determination could be useful in the clinical evaluation of these patients, helping to identify those with higher risk of chronic progressively deterioration.

Key words: Chagas disease. Heart failure. BNP. Ca-125. Tumor marker

LISTA DE FIGURAS

Figure 1	Relationship of Ca-125 serum levels and left ventricular ejection fraction.....	51
Figure 2	Relationship of Ca-125 serum levels and right ventricular dilation	51
Figure 3	Relationship of BNP levels and left ventricular ejection fraction.....	52
Figure 4	Relationship of BNP levels and right ventricular dilation.....	52
Figure 5	Relationship of Ca-125 serum levels and NYHA functional class.....	52
Figure 6	Relationship of BNP serum levels and NYHA functional class.....	52
Figure 7	Correlation of Ca-125 and BNP levels.....	53
Figure 8	Correlation of Ca-125 and left ventricular ejection fraction.....	53
Figure 9	Correlation of Ca-125 and TNF α	53
Figure 10	Correlation of Ca-125 and IL-6.....	54
Figure 11	Relationship of Ca-125 levels and adverse cardiovascular events....	54
Figure 12	Relationship of BNP levels and adverse cardiovascular events.....	57
Figure 13	Relationship of Ca-125 levels and death.....	57
Figure 14	Relationship of BNP levels and death.....	57

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Table 1	Patients Characteristics	51
Table 2	Ca-125 and BNP median serum levels in patients grouped to LVEF < 35%	52
Table 3	Ca-125 and BNP median serum levels in patients grouped to echocardiographic right ventricular dilation	52
Table 4	Correlation between Ca-125 and neurohormonal..... inflammatory and echocardiographic parameters	53
Table 5	Association of Ca-125 levels and outcome.....	55
Table 6	Cox Regression Univariate Analysis.....	55
Table7	Cox Regression Multivariate Model.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas
ASE - *American Society of Echocardiography*
BCRD - Bloqueio completo do ramo direito
BNP - Peptídeo natriurético cerebral
BRD – Bloqueio do ramo direito
BRE - Bloqueio do ramo esquerdo
Ca-125 – antígeno carboidrato 125
Ca-19.9 – antígeno carboidrato 19-9
CCC - cardiomiopatia chagásica crônica
CEA – antígeno carcinoembriogênico
DAE - Diâmetro do átrio esquerdo
dCH - Doença de Chagas
DIP - Doença infecciosa e parasitária
Dp - desvio-padrão
DT – tempo de enchimento precoce diastólico do ventrículo esquerdo
ECA - Enzima conversora da angiotensina
ECG - Eletrocardiograma
EDTA - Ácido etilenodiaminotetracético
ELISA - *Enzyme-linked immunosorbent assay*
FE - Fração de ejeção
FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FUNED - Fundação Ezequiel Dias
HBAE - Hemibloqueio anterior esquerdo
HC/UFMG - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IC - Insuficiência cardíaca
ICC - Insuficiência cardíaca congestiva
ICT - Índice cardiotorácico
IECA - Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IL - Interleucina

NYHA - *New York Heart Association*
PNA - Peptídeo natriurético atrial
PNC - Peptídeo natriurético cerebral
PCR – proteína C-reativa
SNS - Sistema nervoso simpático
SRAA - Sistema renina angiotensina aldosterona
SUS - Sistema Único de Saúde
T. cruzi – *Trypanosoma cruzi*
TGO - Transaminase glutâmico oxalacética
TGP - Transaminase glutâmico pirúvica
TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
TPS – antígeno específico tecido polipeptídeo
VDFVE - Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VED - Diâmetro do ventrículo em diástole
VES - Diâmetro do ventrículo em sístole
VO₂ – Consumo de oxigênio
VSFVE - Volume sistólico final do ventrículo esquerdo
WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

Nº	Tema	Pg
1	Introdução	13
2	Revisão da literatura	15
2.1	Doença de Chagas.....	17
2.1.1	Epidemiologia.....	17
2.1.2	Mecanismos de transmissão.....	18
2.1.3	História Natural.....	19
2.1.4	Patogênese.....	20
2.1.5	Diagnostico laboratorial.....	21
2.1.6	Manifestações clínicas CCC.....	22
2.1.7	Métodos complementares.....	23
2.1.8	Tratamento.....	24
2.1.8.1	Tratamento etiológico.....	24
2.1.8.2	Tratamento da cardiomiopatia.....	24
2.2	Marcadores prognósticos e IC.....	25
2.3	Biomarcadores na IC.....	25
2.3.1	Marcadores inflamatórios e IC.....	26
2.3.2	Peptídeos Natriuréticos e IC.....	27
2.4	Marcador tumoral Ca-125 e IC.....	27
2.5	Marcadores prognósticos na CCC doença Chagas.....	34
3	Objetivos	31
3.1	Objetivo da pesquisa.....	32
3.2	Objetivos específicos.....	32
3.3	Hipótese.....	32
4	Casuística e métodos	33
4.1	Caracterização do estudo.....	34
4.2	Pacientes.....	35
4.2.1	Critérios de inclusão.....	35
4.2.2	Critérios de exclusão.....	35
4.3	Métodos.....	35
4.3.1	Avaliação clínica.....	35

4.3.2	Avaliação eletrocardiográfica.....	38
4.3.3	Avaliação radiológica.....	38
4.3.4	Avaliação ecocardiográfica.....	39
4.3.5	Concentração sérica Ca-125.....	40
4.3.6	Peptídeos Natriuréticos.....	40
4.3.7	Citocinas.....	40
4.4	Análise estatística.....	40
4.4.1	Cálculo amostral.....	40
4.4.2	Variáveis.....	41
4.4.3	Metodologia estatística.....	42
4.5	Normatização técnica e busca bibliográfica.....	42
4.6	Considerações éticas.....	42
5	Resultados e discussão (artigo)	43
6	Considerações finais.....	64
7	Conclusão.....	67
8	Referências.....	69
9	Apêndices e anexos.....	75
9.1	Aprovação do COEP.....	76
9.2	Termo de consentimento livre esclarecido.....	80

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas é considerada pela Organização Mundial de Saúde como uma doença negligenciada, pois apresenta grande impacto na saúde e qualidade de vida de milhões de pessoas, ao mesmo tempo em que reflete esse padrão de vida. Afeta 8-10 milhões de pessoas em todo o mundo e cerca de 11000 indivíduos vão ao óbito por ano(WHO,2010) Entre os indivíduos infectados cerca de 30% evoluirão com a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), e a intensidade da disfunção ventricular esquerda representa principal fator de prognóstico(ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003).

As alterações hemodinâmicas e neurohormonais são semelhantes entre a CCC e as outras formas de cardiopatias, assim como os fatores de prognóstico. Fatores como sexo masculino, idade, hiponatremia, hipotensão conferem um pior prognóstico. Recentemente, alguns autores demonstraram que níveis elevados do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF) e a interleucina-6 (IL-6) estão relacionados a pior sobrevida na IC(BRAUNWALD,2008; COWBURN *et al.*,1998). A etiologia da IC também exerce influência sobre o prognóstico, no Brasil, foi demonstrado por diversos autores que a Cardiopatia Chagásica Crônica apresenta mortalidade mais elevada que as outras etiologias (FREITAS *et al.*,2005; BESTETTI;MUCCILLO,1997).

Recentemente, diversos estudos demonstraram relação entre IC e o marcador tumoral antígeno carboidrato -125 (Ca-125). Esse é uma glicoproteína de alto peso molecular, responsável pela lubrificação da superfície luminal dos epitélios. Está presente em diversas células do organismo, principalmente no epitélio celômico (pericárdio, pleura e peritônio) e no sistema reprodutor feminino.(YILAMZ; NIKOLAU; SOLAU, 2011).O Ca-125 classicamente utilizado na prática clínica como marcador de resposta terapêutica em pacientes com câncer de ovário, também se apresenta elevado em outras condições benignas e malignas, principalmente quando há envolvimento de pleura, pericárdio ou peritônio (TURK *et al.*,2003; SEO *et al.*,1993; SAYGLI *et al.*,2002). Nos últimos anos, diversos estudos (NAGELE *et al.*,1999;DÁLOIA *et al.*,2003;VAROL *et al.*,2002; KOURIS *et al.*,2005; KOSAR *et al.*, 2006; VIZZARD *et al.*,2008) evidenciaram níveis elevados de Ca-125 em pacientes com IC e sua relação com prognóstico e estratificação de risco nesses pacientes. Portanto, objetivamos demonstrar o valor do Ca-125 como marcador de diagnóstico e prognóstico em pacientes com CCC, além de sua relação com os níveis circulantes de BNP.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença de Chagas

2.1.1 Epidemiologia

A doença de Chagas foi descoberta e descrita por Carlos Chagas em 1909, e após um século de sua descrição ainda afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Historicamente, afetava indivíduos residentes na área rural da América Latina e era fortemente associada a condições precárias de moradia. Atualmente, devido ao processo de migração urbana e mesmo migração aos países desenvolvidos como Estados Unidos, Europa, Canadá e Japão, a doença de Chagas se tornou um problema de saúde pública mundial (RIBEIRO, 2012 *et al.*; RASSI JR; RASSI,2012; WHO,2010).

É considerada endêmica em 21 países da América Latina, Argentina, Belize, Brasil, Bolívia, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guiana, Guiana Francesa, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname e Uruguai (WHO, 2010). No Brasil e no México com 1% de prevalência desta moléstia e na Argentina com 4.1% de prevalência se encontram 60% dos doentes com Chagas. A prevalência mais elevada é apontada na Bolívia (6.8%), seguida pela Argentina (4.1%), El Salvador (3.4%), Honduras (3.1%) e Paraguai (2.5%) (RASSI JR; RASSI, 2012).

Nas últimas três décadas, houve ação intergovernamental para controlar a Doença de Chagas e foi lançada em 1991 a Iniciativa do Cone Sul (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai). Foram outras iniciativas a dos países Andinos e da América Central. Com isso a transmissão da doença foi considerada interrompida no Brasil, Chile e Guatemala. Desta forma, a incidência anual caiu de 700 000 para 46 000. Houve significativa redução no número de indivíduos infectado, pois em 1981 afetava 20 milhões de pessoas e a mortalidade sofre redução de 45 000 para 11 000/a (WHO, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2012). Todavia, infelizmente novos casos foram detectados no Chaco argentino e boliviano (WHO, 2010).

2.1.2 Mecanismo de transmissão

A forma mais importante de transmissão é a vetorial pela picada e defecção de barbeiros hematófagos, da ordem Hemiptera, da família Reduviidae e da subfamília Triatominae (RASSI JR; RASSI, 2012).

Outros mecanismos de transmissão são a congênita e por transfusão de sangue, típicos de regiões não endêmicas e urbanas. Após 1991, o controle dos bancos de sangue se tornou mais rigoroso nos países onde a doença é endêmica e muitos indivíduos assintomáticos são diagnosticados desta forma. Estima-se que o risco de infecção após uma unidade de componente sanguíneo infectado possa alcançar 10 a 20% e este risco é maior após a transfusão de plaquetas (RASSI JR; RASSI, 2012). O controle desta forma de transmissão representa importante desafio aos países onde a doença não é endêmica. Nos EUA, 1400 doadores infectados foram detectados desde 2007, quando houve maior controle dos bancos de sangue. A transmissão congênita é menos comum e normalmente acontece no terceiro trimestre. Estima-se que afete aproximadamente 1-10% das gestações de pacientes com doença crônica nos países endêmicos (TEIXEIRA *et al.*, 2006; BERN *et al.*, 2007).

Outra forma de transmissão acontece por acidentes de laboratório e transplantes de órgãos e tecidos. Infecção por via oral também foi relatada em pequenos surtos por suposta contaminação dos alimentos por fezes dos triatomíneos, que foram observados em algumas regiões brasileiras. (MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999; TEIXEIRA *et al.*, 2006).

2.1.3 História Natural

A história natural caracteriza-se por duas formas bem distintas, uma aguda e outra crônica que se divide em forma indeterminada, cardíaca, digestiva e cardio-digestiva (RIBEIRO *et al.*, 2012; MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

Na fase aguda, os parasitas alcançam a corrente sanguínea ou o sistema linfático e se disseminam livremente pelo organismo, pois a resposta imunológica é representada por células inflamatórias de fase aguda (neutrófilos, macrófagos, células endoteliais e NK) e não específicas.

(RIBEIRO *et al.*, 2012; MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

As manifestações clínicas da fase aguda geralmente desaparecem de forma espontânea com cerca de 1 a 3 meses e os pacientes, então, evoluem para a fase crônica, quando existe resposta imune específica e o controle do parasita. A imunogenicidade é mantida por toda a fase crônica da infecção e é responsável pelo controle do parasita e pela memória imunológica (ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007; MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

Normalmente, a fase indeterminada dura cerca de 10 a 30 anos. Cerca de 6% dos infectados evoluem com a forma digestiva e a cardiomiopatia aparece em 30-40% dos indivíduos com a forma crônica (RIBEIRO *et al.*, 2012). O óbito quando relacionado à doença de Chagas, normalmente resulta das alterações cardíacas, no entanto, alterações do tubo digestivo são responsáveis por significativa morbidade e caracteriza-se por alterações das funções motoras e absorptivas do esôfago, cólon e outros segmentos do trato gastrointestinal.

A forma cardíaca é caracterizada por uma miocardite crônica, fibrosante e progressiva. Afeta os dois sexos de forma igual e comumente entre os 30-45 anos de idade. O impacto social é enorme, com estimativa de perda de 750 mil anos de vida produtiva por ano. Somente com seguro saúde e licença do trabalho estima-se, no Brasil, perda de 5.6 milhões de dólares por ano (RIBEIRO *et al.*, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2006).

2.1.4 Patogênese

Segundo Bogliolo (1976), a miocardiopatia chagásica é a mais violenta das miocardites conhecidas e a que mais desorganiza a arquitetura e estrutura do miocárdio e a relação de seus componentes. É, também, a mais fibrosante (BOGLIOLO, 1976). Todavia, há uma discrepância entre a extensa lesão orgânica e a escassez de parasitas encontrados na fase crônica. A lesão do miocárdio poderia ser explicada pela invasão do tripanosoma ou pela ação de toxinas por eles produzidas e liberadas. No entanto, na fase crônica, o que se encontra evidenciado em cortes de miocárdio é uma carga parasitária baixa e raramente pseudocistos parasitários. Mesmo com novas técnicas de detecção do parasita como a identificação de seu DNA pela PCR (polymerase chain reaction) e a imunohistoquímica, o encontro dos tripanosomas nos tecidos cardíacos ainda é

relativamente baixo em comparação com a reação inflamatória e nunca se conseguiu qualquer evidência da ação de toxinas produzidas e liberadas pelo tripanosoma (HIGUCHI *et al.*, 2003).

Um dos principais mecanismos aventados está na disfunção neurogênica e perda dos neurônios do sistema nervoso parassimpático. Essa evocação motivou Köberle, em 1959, a denominá-la “miocardiopatia parassimpaticopriva”, devido à extensa denervação parassimpática observada (KORBELE, 1959), a qual ainda não foi observada em qualquer outra cardiomiopatia já estudada além da cardiopatia chagásica crônica . Vários estudos clínicos demonstraram alterações da regulação autonômica em pacientes com doença de Chagas. Foram usados diversos estímulos como atropina, manobra de valsava, tilt test , arritmia sinusal respiratória. Esses testes mostraram que os chagásicos apresentam resposta cronotrópica alterada, principalmente em vigência de alterações bruscas dos níveis pressóricos. No entanto, as alterações neurogênicas não esclarecem toda a complexidade patogênica da doença de Chagas (MARIN-NETO; SIMOES; SARABANDA, 1999; MARIN-NETO *et al.*, 2003).

Outros mecanismos têm sido aventados como alterações da microcirculação e auto-imunidade. No entanto, o debate continua, recentemente, aceitou-se a hipótese de interação complexa entre o hospedeiro e o parasita. Acredita-se que a persistência do tripanosoma causaria uma resposta inflamatória crônica que por si só poderia causar disfunção neurogênica e microvascular (RIBEIRO *et al.* , 2012).

2..1.5 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico na fase aguda baseia-se em hemoculturas e em pesquisa direta do parasita no sangue do doente. Já na fase crônica, centra-se nos métodos que detectam anticorpos circulantes que se ligam aos antígenos do parasita. São necessários dois testes sorológicos positivos para a confirmação do diagnóstico, os exames mais usados são o Elisa, a imunofluorescência indireta e a fixação de complemento que se bem realizados podem alcançar sensibilidade e especificidade de cerca de 90% (MARIN-NETO; SIMOES; SARABANDA, 1999).O teste da PCR deve ser usado quando existir dúvida quanto ao diagnóstico pelo exame sorológico, para controle de tratamento e em caso de reativação da doença (RIBEIRO *et a.*, 2012; RASSI JR; RASSI, 2012).

2.1.6 Manifestações clínicas da Cardiomiopatia chagásica Crônica (CCC)

A CCC compreende basicamente três síndromes que podem levar ao óbito e existir de forma simultânea no mesmo paciente: morte súbita que é responsável por 60-65% dos óbitos, insuficiência cardíaca por 25 a 30% e os fenômenos tromboembólicos por 10 a 15% (RIBEIRO *et al.*, 2012; RASSI JR; RASSI; RASSI, 2001).

O eletrocardiograma é o principal exame a ser solicitado, pois quando normal é infrequente a disfunção sistólica e o prognóstico destes indivíduos é ótimo (ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007). Em contrapartida, quanto mais alterações existem em um único traçado mais avançada é a lesão cardíaca e mais grave o prognóstico (ROCHA, 2007). São muito frequentes os distúrbios de condução intraventriculares, sendo o bloqueio de ramo direito associado ou não ao bloqueio divisional antero-superior, achado característico da forma cardíaca (RIBEIRO *et al.*, 2012; RASSI JR; RASSI, 2012; ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007).

A CCC caracteriza-se por um amplo espectro de manifestações clínicas, desde formas leves com apenas alterações eletrocardiográficas até formas mais graves com insuficiência cardíaca refratária (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA 2003; ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007).

Peculiaridade de extrema importância na CCC é sua característica arritmogenicidade. São muito comuns as taquiarritmias, mas as bradiarritmias também podem ocorrer, sendo a doença de Chagas a principal causa de bloqueios atrioventriculares na América Latina (ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007).

Os fenômenos tromboembólicos representam a terceira causa de óbitos em pacientes com CCC (RIBEIRO 2012 *et al.*, RASSI JR; RASSI, 2012). Deve sempre ser lembrada a possibilidade da etiologia chagásica em casos de acidente isquêmico cerebral em indivíduos jovens na América Latina (ROCHA; NUNES; RIBEIRO, 2009).

A morte súbita principal causa de óbito na CCC afeta principalmente indivíduos jovens,

entre os 30 e 50 anos, é mais rara após os 60 anos e é mais comum em homens (RASSI JR; RASSI; RASSI, 2001). Pode aparecer como primeira manifestação da doença, apesar de muito rara em pessoas sem alterações eletrocardiográficas (ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007). Pode ser também, o evento final de anos de insuficiência cardíaca. Pode estar relacionada com esforço físico ou emoções e tem pico de incidência no período vespertino (RASSI JR; RASSI; RASSI, 2001).

2.1.7 Métodos complementares

O rx tórax e o ecocardiograma são importantes instrumentos de avaliação. Os pacientes com CCC é comum verificar uma dissociação entre as alterações venosas pulmonares que embora frequentes são de pouca intensidade e a cardiomegalia (ROCHA,2009). Ao ecocardiograma são características as alterações segmentares, principalmente da parede ínfero-posterior, e o aneurisma vorticilar. O holter e o teste ergométrico são importantes testes na avaliação de pacientes com CCC. Em alguns casos faz-se necessário o emprego da cianeangiocoronariografia para exclusão da doença arterial coronariana isquêmica (RIBEIRO *et al.*, 2012).

2.1.8 Tratamento

2.1.8.1 Tratamento Etiológico específico

O benzonidazol e o nifurtimox são as únicas drogas com ação contra o tripanosoma. Devem ser tratados todos aqueles doentes em fase aguda o mais rápido possível. (RIBEIRO *et al.*, 2012; BERN *et al.*, 2007). O tratamento da fase crônica em adultos é controverso, pela falta de estudo prospectivo duplo cego randomizado. Há também consenso que não devem ser tratados os pacientes com forma digestiva ou cardíaca avançada (RIBEIRO *et al.*, 2012; BERN *et al.*,2007).

2.1.8.2 Tratamento da Cardiomiopatia

São poucos os estudos clínicos dirigidos aos pacientes com CCC, com pequenas amostras ou foram aplicados em animais de experimentação. Em 2007, estudo duplo cego randomizado, realizado por BOTONI, mostrou que tanto os inibidores da angiotensina como os beta-bloqueadores são seguros e bem tolerados por esses pacientes e que houve uma tendência de melhora na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) dos pacientes em uso de carvedilol (BOTONI, 2007). Com base nessas observações, e principalmente a partir das orientações dos grandes ensaios clínicos terapêuticos internacionais, os pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica têm sido tratados da mesma forma que em outras cardiomiopatias, contudo, os pacientes com CCC ainda apresentam elevada morbimortalidade (BRASIL, 2005; BOTONI *et al.*, 2007).

2.2 Marcadores Prognósticos e IC

Algumas variáveis são reconhecidas como marcadores de prognóstico adversos na IC, podemos citar: sexo masculino, idade avançada, hospitalização, piora funcional progressiva e classe avançada da NYHA, depressão da FEVE, insuficiência ventricular direita, hiponatremia, alargamento do QRS, hipotensão e taquicardia, insuficiência renal e intolerância ao tratamento e sobrecarga de volume refratária. Valores elevados de BNP e de citocinas inflamatórias também estão relacionados a um piora prognóstico (COWBURN *et al.*, 1998; HUNT *et al.*, 2009; McMURRAY *et al.*, 2012).

2.3 Biomarcadores na IC

Biomarcadores são moléculas que podem ser mensurados de forma objetiva e fazem parte de um processo biológico ou patológico. Para serem usados na prática clínica os biomarcadores devem atender a três critérios básicos: dosagens de boa acurácia, preço aceitável e ampla disponibilidade. Eles devem ser capazes de acrescentar informações úteis ao exame clínico

detalhado e ajudar no processo de decisão clínica (YILMAZ; ZORLU; TANDOGAN, 2011).

Atualmente, existem muitas pesquisas a procura do biomarcador ideal na IC, principalmente marcadores que forneçam estratificação de risco e de prognóstico.

2.3.1 Marcadores Inflamatórios na IC

Os primeiros estudos surgiram em 1954, com os marcadores inflamatórios, inicialmente com o estudo da proteína C reativa (PCR), que é produzida pelos hepatócitos em resposta ao estímulo com a interleucina-6 (IL-6). Observou-se que essa aumentava em pacientes com IC e apresentava relação com a gravidade clínica dessa moléstia. Todavia, trabalhos subsequentes mostraram que a PCR tinha baixa especificidade, pois também está elevada em diversas situações como processos infecciosos agudos ou crônicos, na insuficiência coronariana e no tabagismo (BRAUNWALD, 2008).

Em 1990, demonstrou-se que as citocinas, fator de necrose tumoral-alfa ($TNF\alpha$), IL-6, interleucina-1-beta (IL-1 β) e interleucina-8 (IL-8), são produzidas por células do próprio miocárdio e estão relacionadas a uma pior evolução da doença cardíaca. Acredita-se que as citocinas pro-inflamatórias possam causar necrose e apoptose dos miócitos, além de estarem implicadas na produção dos sintomas e no aumento da mortalidade da IC (BRAUNWALD, 2008; MANN; YOUNG 1994; LEVINE *et al.*, 1990; PAULUS, 1999).

2.3.2 Peptídeos Natriuréticos na IC

Os peptídeos natriuréticos são sintetizados e armazenados pelas células do miocárdio e são liberados na circulação em resposta à tensão da parede ventricular em vigência de sobrecarga de volume ou de pressão. Induzem vasodilatação e aumentam a diurese e natriurese contrapondo-se aos efeitos patológicos da insuficiência cardíaca (BRAUNWALD, 2008; LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998).

O aumento do BNP ou do NT-pro BNP, forma inativa do peptídeo natriurético e com meia vida mais longa, está relacionada com maior gravidade da IC e diversos estudos mostraram

que níveis elevados desses peptídeos correlacionam-se com prognóstico adverso da patologia cardíaca (BRAUNWALD, 2008).

Botoni, em 2007, em um grupo de pacientes chagásicos, mostrou forte correlação entre os níveis de BNP circulante e a FEVE. Houve também redução dos níveis plasmáticos de BNP após tratamento adequado da IC (BOTONI *et al.*, 2007).

Ribeiro *et al* (2006) mostraram que o aumento da concentração sérica do BNP em pacientes com CCC é um bom indicador de disfunção ventricular sistólica e que nos pacientes com alterações eletrocardiográficas e radiológicas, o BNP apresenta valor preditivo positivo de 80% e valor preditivo negativo de 97% para diagnóstico de disfunção ventricular (RIBEIRO *et al.*, 2006).

2.4 Marcador tumoral Antígeno carboidrato-125 e IC

Nos últimos anos, tem crescido o interesse da comunidade científica pela determinação dos marcadores tumorais em pacientes com insuficiência cardíaca. Muitos marcadores tumorais foram testados em pacientes com IC, alguns foram descartados como o CEA e a alfafetoproteína; outros como o CA19-9 e o TPS (antígeno específico tecido polipeptídeo) mostraram-se elevados em alguns estudos, já o antígeno carboidrato-125 (Ca-125) apresentou resultados mais consistentes (VAROL *et al.*, 2005; KOSAR *et al.*, 2006; VIZZARDI *et al.*, 2008).

O Ca-125 ou antígeno carcinogênico 125 ou antígeno carboidrato 125 faz parte da família das mucinas, moléculas que têm por função proteger e lubrificar a superfície epitelial luminal dos ductos do organismo. O Ca-125 aparece no epitélio da superfície ocular, trato respiratório superior, sistema reprodutor masculino e feminino e em todo o mesotélio. Apresenta uma estrutura proteica extensa e também oligossacarídeos, sendo considerado uma glicoproteína (BAFNA; KAUR; BATRA, 2010; YILMAZ; ZORLU; TANDOGAN, 2011).

É bem conhecido como marcador tumoral em mulheres com câncer de ovário, sua concentração plasmática está elevada em cerca de 80-90% das pacientes com este diagnóstico. Seu papel como marcador de prognóstico e de resposta terapêutica é bem estabelecido. No

entanto, é um marcador com baixa especificidade para o diagnóstico do câncer de ovário (apenas 0.72), pois seus níveis também estão elevados em outras doenças neoplásicas como tumores do trato gastrointestinal e pulmonar e em outras moléstias não malignas como a tuberculose peritoneal e endometriose (TOPALAK *et al.*, 2002; VAROL *et al.*, 2005).

Um estudo realizado por Miralles *et al.*, em 2003, avaliou pacientes com concentração plasmática elevada de Ca-125 e verificou que 27.8% apresentavam cirurgia prévia, 18% pneumopatia, 14.5% insuficiência cardíaca, 14.7% neoplasias e 11% doenças abdominais (MIRALLES *et al.* (2013). Outros estudos mostram relação importante entre a presença de derrames, seja pericárdico, pleural e peritoneal com os níveis séricos de Ca-125. Mesmo no caso do câncer de ovário, as maiores alterações são vistas quando há comprometimento do peritônio e nos estádios mais avançados. (SEO *et al.*, 1993; TOPALAK *et al.*, 2002; SAYGLI *et al.*, 2002; TURK *et al.*, 2003; TOPATAN; BASARAN, 2010).

SEO *et al.*(1993) mostraram que a determinação do Ca-125 estava aumentada em 65% dos pacientes com derrame pericárdico e que houve associação entre a magnitude do derrame e a resposta à drenagem com os níveis de Ca-125. A etiologia do derrame pericárdico foi diversificada, sendo a maioria por neoplasia e por IC. Dezesete pacientes foram submetidos à autópsia e foi verificado que o tecido pericárdico apresentava anticorpos anti-Ca-125 positivo e o nível sanguíneo nesses pacientes de Ca-125 era significativamente mais elevados do que naqueles que apresentaram marcadores negativos para Ca-125 no pericárdio, levando a crer que há produção pericárdica dessa glicoproteína (SEO *et al.*,1993).

TURK e co-autores (2002) estudaram pacientes com IC crônica, sendo um grupo de 18 indivíduos com derrame pleural e outro grupo sem derrame pleural comparados com um grupo controle de pessoas hígdas. Observou-se que a concentração sérica do Ca-125 estava significativamente mais elevada naqueles com derrame pleural. Contudo, quando se comparou os pacientes com IC e sem derrame com os voluntários hígdos ainda assim, a concentração do Ca-125 estava elevada de forma significativa naqueles com IC(TURK *et al.*, 2002).

O primeiro estudo a mostrar a relação entre parâmetros hemodinâmicos e quadro clínico de disfunção cardíaca com o Ca-125 foi o de NAGELE, na Alemanha, em 1999. Foram acompanhados 118 pacientes admitidos no serviço com proposta de transplante cardíaco.

Observou-se que em pacientes com classe funcional mais avançada, os níveis de noradrenalina, das pressões de enchimento (pressão no átrio direito e pressão capilar pulmonar) e do CA-125 estavam elevados. Nos pacientes submetidos ao transplante houve melhora importante da classe funcional e também houve queda expressiva da dosagem média do Ca-125 (401 para 28 U/ml). Os valores de Ca-125 também acompanharam flutuações no quadro clínico dos pacientes, aumentando com a piora e reduzindo com a estabilização do quadro. Os autores encontraram correlação entre os níveis de Ca-125 (log Ca-125) e a pressão capilar pulmonar (NAGELE *et al.*, 1999).

Em 2003, um estudo italiano conduzido por D'Aloia, mostrou numa coorte prospectiva de 286 pacientes com IC crônica com FEVE em torno de 30%, correlação entre a concentração elevada de Ca-125, classe funcional avançada e alteração dos parâmetros hemodinâmicos (medidos pelo ecocardiograma e pela manometria). Os valores médios da concentração do Ca-125 na população estudada corresponderam a 68 (de 3 a 537). Nesse estudo, os valores de Ca-125 também reduziram quando houve compensação do quadro e regressão de classe funcional e permaneceram elevados naqueles pacientes que evoluíram de forma desfavorável. A incidência de óbito e de reinternação por descompensação da IC foi mais frequente no grupo de indivíduos com concentração de Ca-125 mais elevada. Nesse estudo, encontrou-se correlação entre parâmetros hemodinâmicos medidos pela cateterização do átrio direito e pelo ecocardiograma (D'ALOIA *et al.*, 2003).

KOURIS (2005) também acompanhou pacientes com IC crônica com FEVE em torno de 30% e encontrou os seguintes valores de mediana do Ca-125: pacientes em classe funcional I: 19.2 (7.2-31) U/ml; classe II: 17.6 (10-23) U/ml; classe III 32 (25-77) u/ml e classe IV: 34.2 (18.6-77) u/ml. Observou-se que pacientes com quadro sugestivo de congestão pulmonar e com edema de membros inferiores apresentavam níveis mais elevados do Ca-125 (KOURIS *et al.*, 2005).

Em um estudo de caso-controle (KOSAR *et al.*, 2006), comparou-se um grupo de indivíduos hígidos com um grupo de trinta e cinco pacientes com IC crônica e FEVE < 40%, tanto com IC descompensada, recrutados no CTI, como pacientes com quadro estável selecionados no ambulatório. Kosar et al encontraram diferença significativa entre os níveis das citocinas: TNF α e IL-6 e IL-10 no grupo dos cardiopatas em comparação com os controles. Além disso, foram

determinados os marcadores tumorais: Ca-125, Ca19-9, CEA, AFP. Somente o Ca-125 e o Ca19-9 apresentaram diferença entre o grupo controle e o grupo de pacientes. Os níveis de Ca-125 foram mais elevados quanto mais avançada a classe funcional (média dos valores do Ca-125 : controles: 7.2; NYHA I-II: 39 e NYHA III-IV: 68.1). Houve correlação significativa entre a concentração sérica de Ca-125 e as citocinas: IL-6 , TNF α e IL-10. Não houve correlação entre nenhum outro marcador tumoral e as citocinas. O grupo de pacientes era constituído por indivíduos sem derrame pleural ou pericárdico, 56% estavam em uso de inibidores de enzima da conversão da angiotensina (IECA), mas não há relato sobre o uso de betabloqueadores (KOSAR *et al.*,2006).

Em outra coorte prospectiva, VIZZARD *et al.*(2008)mostraram relação significativa entre os níveis de Ca-125, classe funcional e parâmetros hemodinâmicos medidos pelo ecocardiograma bidimensional. Foi selecionada uma população de pacientes com IC crônica e com FEVE<45%. A média dos valores de Ca-125 foi de 24.79. Como nos outros estudos relatados nesta revisão, quanto mais avançada a classe funcional mais elevados foram os valores de Ca-125 (média dos valores: NYHAII: 18; NYHAIII: 71.6; NYHA IV: 81). O Ca-125 também apresentou correlação positiva com parâmetros ecocardiográficos que refletem a pressão de enchimento ventricular (VIZZARD *et al.*, 2008).

Outros estudos (DUMAN *et al.*, 2008, YILMAZ; ZORLU; TANDOGAN, 2009) mostraram evidências da associação do Ca-125, atividade neuro-hormonal e parâmetros hemodinâmicos medidos pelo ecocardiograma. Em 2008, Duman mostrou correlação entre os níveis de BNP e o volume indexado do átrio esquerdo e os valores do Ca-125 em pacientes com ICC e FEVE<35%(DUMAN *et al.*, 2008).

YILMAZ (2009) identificou correlação do Ca-125 e FEVE e PSAP. Os pacientes com dilatação de ventrículo direito e derrame pericárdico apresentaram níveis mais elevados de Ca-125. Foi um estudo retrospectivo e foram incluídos todos os pacientes com dados completos referentes ao ecocardiograma transtorácico e pelo menos uma dosagem de Ca-125.

Em estudo conduzido por ORDU (2012) na Turquia, foram acompanhados 102 pacientes com IC e FEVE<40% . E verificou que os níveis de Ca-125 estavam mais elevados nesses pacientes. Demonstrou-se correlação positiva entre e Ca-125 e NT-pro BNP e entre a classe

funcional (ORDU *et al.*,2012).

Estudos recentes (NUNEZ *et al.*, 2010, FOLGA *et al.*,2012, NUNEZ *et al.*,2012) mostraram que o Ca-125 pode funcionar como fator prognóstico e pode mesmo guiar a resposta terapêutica. Em estudo prospectivo polonês (FOLGA *et al.*,2012), foi feita a dosagem simultânea de NT-proBNP e Ca-125 em um grupo de pacientes sem tratamento adequado da IC. A mediana do NT-proBNP na ocasião da inclusão no estudo foi de 1734 e do Ca-125 foi de 24.19. Verificou-se mortalidade mais elevada nos grupos que apresentavam tanto os níveis de NT-proBNP como de Ca-125 acima da mediana. A manutenção de valores elevados do Ca-125 com o tratamento apropriado foi relacionada com o aumento de dezoito vezes no risco de óbito. Demonstrou-se também, correlação significativa entre os valores de NT-proBNP e Ca-125(FOLGA *et al.* , 2012).

Estudos realizados por NUNEZ et al (2012)em pacientes com IC aguda mostraram que os doentes que faleceram apresentavam níveis mais elevados de BNP e Ca-125 e que a combinação dos dois marcadores como fatores de prognóstico foi mais potente na estratificação do risco. Os autores discutem se os dois marcadores refletiriam cada qual um processo do mecanismo fisiopatológico, o BNP refletiria as pressões de enchimento elevadas e o “strain” imposto ao miocárdio. Já o Ca-125 representaria a cascata de inflamação, ou então, a congestão venosa por si só agiria como um fator de ativação das células mesoteliais, elevando o Ca- 125. Os autores fazem também, uma comparação entre a dosagem do BNP e do Ca-125 na IC com a da glicose e Hb glicosilada no diabetes. A meia vida do BNP é de cerca 20 minutos, assim esse mostraria a sobrecarga de volume e de pressão naquele momento e a meia vida do Ca-125 é de cerca 12 dias e representaria a congestão venosa durante todo esse período (NUNEZ *et al.* , 2012).

Observou-se que células mesoteliais da pleura, pericárdio e do peritônio podem secretar Ca-125. Em estudo experimental (ZEILLEMAKER *et al.*, 1994), com cultura de células mesoteliais do omento humano, ex-vivo, essas células secretaram o Ca-125 e esta secreção foi estimulada por citocinas pro-inflamatórias.

Na verdade, o papel do Ca-125 na IC ainda não está bem esclarecido. Ainda são necessários mais estudos para elucidação de sua função na fisiopatologia da IC, bem como sua associação com a congestão venosa. Seria a elevação do Ca -125 causada pelo stress mecânico que a sobrecarga de fluidos imporia à serosa ou a própria inflamação causada pela estase

estimularia as células mesoteliais aumentando secreção do Ca-125? Algumas questões parecem resolvidas: sua associação com derrame pleural, derrame pericárdico e ascite. Os estudos descritos acima apontam relação entre a concentração do Ca-125 e a classe funcional (NYHA) e também com as alterações ecocardiográficas em pacientes com IC. Além disso, a determinação do Ca-125, em conjunto ou não como BNP, parece fornecer informação adicional sobre o prognóstico desses pacientes.

2.5 Marcadores Prognósticos na CCC doença de Chagas:

Em estudo clássico realizado por Bestetti, em 1997, mostrou-se que a doença de Chagas é fator prognóstico importante para mortalidade. Os autores acompanharam um grupo de pacientes com cardiopatia chagásica e outro grupo com dilatação ventricular por diversas etiologias como isquêmica, hipertensiva e idiopática. Os pacientes com CCC apresentaram mortalidade mais elevada quando comparado ao grupo não chagásico, apesar de terem uma média de FEVE mais elevada. A causa dos óbitos na cardiopatia chagásica dividiu-se em IC refratária (47%) e morte súbita (38%) (BESTETTI; MUCCIOLLO, 1997).

Estudo recente (FREITAS *et al.*, 2005) mostrou que a afecção pela doença de Chagas é por si só um fator independente de prognóstico. Em 2005, Freitas acompanhou 1220 pacientes que apresentavam depressão de função sistólica do VE por diversas causas como cardiopatia isquêmica, hipertensiva e idiopática. A doença de Chagas foi o principal fator prognóstico para mortalidade.

São muitos os estudos (NUNES *et al.*, 2010; FREITAS *et al.*, 2005; RASSI JR *et al.*, 2006; NUNES, 2008) realizados para estratificação de risco da evolução da doença de Chagas. Dependendo da população chagásica estudada a mortalidade anual varia de 0.2 a 19.2% (RASSI JR; RASSI; RASSI, 2007). A disfunção ventricular esquerda é o principal preditor prognóstico e está intimamente relacionado com a frequência e gravidade das arritmias ventriculares (ROCHA;RIBEIRO;TEIXEIRA, 2003).

Em trabalho, publicado em 2006, Rassi desenvolveu um sistema de escore de risco para predição de mortalidade, levando em consideração as seguintes variáveis: sexo masculino (2 pontos), baixa voltagem do complexo QRS ao ECG (2 pontos), TVNS ao holter (3 pontos), alterações segmentares ao ecocardiograma (3 pontos), cardiomegalia ao rx tórax (5 pontos) e classe funcional III e IV (5 pontos). Os pacientes foram estratificados em baixo risco (0 a 6 pontos), risco intermediário (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos)(RASSI *et al.* , 2006).

As variáveis obtidas pelo estudo ecocardiográfico são importantes instrumentos para avaliação prognóstica desses pacientes. Foram relacionadas à evolução desfavoráveis as seguintes variáveis: índice de Tei do VD, o volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal e relação E/e'(razão entre o pico da onda E medida pelo Doppler pulsado do fluxo mitral pela velocidade diastólica precoce medida pelo Doppler tissular) (NUNES *et al.*, 2008; NUNES *et al.*, 2010).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo da pesquisa

Avaliar a importância do Carboidrato-125 como marcador funcional e de prognóstico nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

3.2 Objetivos Específicos

- Verificar se há correlação entre os níveis séricos do Ca-125 com parâmetros hemodinâmicos analisados pela ecocardiografia bidimensional.
- Verificar se há correlação entre os níveis séricos do Ca-125 com as manifestações clínicas por meio da classe funcional da New York Heart Association (NYHA).
- Verificar se há correlação entre os níveis séricos do Ca-125 com os níveis séricos do BNP.
- Verificar se há correlação entre os níveis séricos do Ca-125 com citocinas inflamatórias.
- Analisar o valor prognóstico dos níveis séricos de BNP e Ca-125, como preditores de eventos cardiovasculares adversos e mortalidade por todas as causas nos pacientes com CCC.

3.3 Hipótese

A dosagem do Ca-125 atuaria como marcador de função cardíaca e de gravidade e de prognóstico em pacientes com CCC como já demonstrado em outras cardiopatias.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Caracterização do estudo

O estudo consiste em uma coorte prospectiva de 50 pacientes selecionados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Serviço da UFMG no CTR-DIP- Orestes Diniz (centro de treinamento e referência em doenças infecciosas e parasitárias- UFMG).

Os pacientes com diagnóstico de doença de Chagas confirmada por dois exames sorológicos positivos (hemaglutinação, fixação de complemento, Elisa e imunofluorescência) foram selecionados conforme a presença de cardiopatia caracterizada por fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 55% e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VED) maior que 56 mm.

Os pacientes foram acompanhados nas consultas agendadas no ambulatório com intuito de ajuste terapêutico conforme as diretrizes internacionais (MAC-MURRAY *et al.*, 2012; HUNT *et al.*, 2009).

Na ocasião do convite aos pacientes para participação no estudo, solicitamos exames laboratoriais necessários ao seguimento de rotina desses pacientes, e dentre estes, solicitou-se a dosagem do Ca-125 e da proteína C reativa.

O estudo ecocardiográfico foi realizado no setor de Cardiologia do HC-UFMG. Nessa mesma ocasião, coletou-se o sangue para análise dos níveis séricos de BNP. A coleta foi realizada por profissional treinado, com técnica de assepsia e com materiais perfurantes descartáveis. Nessa mesma data, foi realizada entrevista para avaliação da apresentação clínica da cardiopatia chagásica crônica.

4.2 Pacientes

4.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes com sorologia positiva em pelo menos dois dos seguintes exames: hemaglutinação, imunofluorescência indireta, testes imunoenzimáticos *enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA); e com cardiopatia chagásica crônica com FEVE menor que 55% e VED >56 mm ao ecocardiograma bidimensional.

4.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes com moléstias que podem alterar as análises dos dados como: gravidez; diabetes; doença pulmonar obstrutiva crônica; asma-brônquica; alcoolismo crônico; doenças tireoidianas; doença do colágeno; insuficiência hepática ou renal e pacientes com a forma digestiva da doença de Chagas.

4.3 Métodos

4.3.1 Avaliação clínica

Todos os participantes foram submetidos à avaliação clínica pelo mesmo observador, constituída da anamnese e exame físico pormenorizados, à procura de manifestações de insuficiência cardíaca.

Aplicamos os critérios de Framingham (MACKEE *et al.*, 1971) com o objetivo de aumentar a confiabilidade do diagnóstico da insuficiência cardíaca. Esses critérios são subdivididos em sinais maiores e menores (QUADRO 2).

O diagnóstico definitivo pelos critérios de Framingham é marcado por dois sinais maiores ou um maior e dois menores durante a avaliação clínica. Considera-se nessa escala o somatório maior ou igual a dois como diagnóstico definitivo de IC.

A pressão arterial foi aferida com o paciente em decúbito dorsal, assentado e em ortostatismo. Na ausculta cardíaca procurou-se a presença de bulhas acessórias (B3 e B4) e sopros ejetivos, regurgitativos ou de enchimento. Buscou-se alterações de ritmo cardíaco com a identificação em 1 minuto de possíveis extrassistolias. O aparelho respiratório foi examinado com o paciente em posição sentada. Na ausculta pulmonar verificou-se a presença das crepitações e de sibilos inspiratórios ou expiratórios. O exame do abdômen foi feito com o paciente em decúbito dorsal a zero grau e com as mãos estendidas ao lado do corpo. O fígado foi avaliado pelo seu tamanho e posição e se era doloroso à palpação.

QUADRO 2

Crítérios maiores e menores para diagnóstico de ICC (MCKEE et al., 1971)

Sinais Maiores

Ortopnéia ou dispnéia paroxística noturna

Ingurgitamento jugular

Crepições pulmonares

Cardiomegalia

Edema pulmonar agudo

Terceira bulha

Pressão venosa central maior que 16cm de água

Tempo de circulação maior ou igual a 25 segundos

Refluxo Hepatojugular

Sinais Menores

Edema de MMII

Tosse noturna

Dispnéia aos esforços

Hepatomegalia

Derrame pleural

Capacidade vital 1/3 abaixo da máxima prevista

Frequência cardíaca acima de 100 / minuto

Sinal Maior ou Menor

Perda de mais de 4,5kg em cinco dias ao tratamento para

ICC, sem outra explicação (considerar maior, caso contrário menor!)

Solicitamos os exames necessários ao seguimento habitual dos pacientes com cardiopatia grave, entre eles ECG (realizado no setor de Cardiologia HC-UFGM), rx tórax (realizado no setor de Radiologia HC-UFGM) e exames laboratoriais como hemograma, ureia, creatinina sódio, potássio, proteínas total e frações, transaminases hepáticas, fosfatase alcalina e gama GT, ácido úrico. Nessa mesma ocasião, solicitamos a dosagem do Ca-125 que foi realizada no laboratório Central do HC-UFGM.

4.3.2 Avaliação eletrocardiográfica

O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações foi realizado no setor de Cardiologia do HC-UFGM. Os valores de referência para as variáveis quantitativas do ECG foram obtidos nas tabelas recomendadas pelo *The Criteria Committee of the New York Heart Association* (1979). Avaliaram-se especificamente as alterações da morfologia e do ritmo, classificando-as conforme os *Crítérios de diagnóstico eletrocardiográfico en la cardiopatia chagastica cronica* (ARGENTINA, 1985).

4.3.3 Avaliação radiológica

O exame radiológico foi realizado nas posições pósterio-anterior e perfil e analisados quanto à presença de cardiomegalia, definida como índice cardiotorácico (relação entre o raio transversal do diâmetro cardíaco pelo diâmetro máximo da parede torácica interna). Foi considerado alterado o índice cardiotorácico >0.50 . Avaliou-se também a presença de infiltrado intersticial sugestivo de congestão venosa pulmonar, inclusive a presença de linhas septais e espessamento de fissuras pulmonares. Verificou-se o comportamento dos vasos pulmonares e se havia inversão ou equalização de fluxo. Determinou-se a presença ou ausência de derrame pleural.

4.3.4 Avaliação ecocardiográfica

O estudo ecocardiográfico consistiu no emprego do modo-M, bidimensional, doppler a cores, pulsado, contínuo e tecidual aparelho iE Philips Medical System- Dover-MA. conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) - (SAHN *et al.*, 1978). No estudo bidimensional, os ventrículos foram analisados qualitativa e quantitativamente, conforme as recomendações da ASE (SCHILLER *et al.*, 1989). Foram descritos a morfologia das câmaras cardíacas, contratilidade das paredes e possíveis achados de trombos e aneurisma. Devido ao frequente achado de alteração segmentar contrátil, notadamente da parede posterior, o cálculo da FEVE foi realizado empregando-se o método Simpson modificado.

A análise pelo Doppler se fez utilizando-se suas modalidades pulsado e contínuo, em cores e tecidual. Além das medidas convencionais dos fluxos valvares, foram também analisados parâmetros da função diastólica. Efetuaram-se medidas dos seguintes parâmetros: velocidades máximas das ondas E e A, tempo de duração da onda A e tempo de desaceleração da onda E.

4.3.5 Concentração sérica do Ca-125

A determinação desse marcador foi solicitada na mesma data da inclusão do paciente no estudo. Foi realizada no Laboratório Central da UFMG, pelo método imunoenzimático da quimiluminescência, com kits comerciais disponíveis: Johnson 5600.

4.3.6 Peptídeos Natriuréticos

O nível circulante do BNP foi realizado em amostra de sangue venoso (5ml) coletado em veia periférica, por técnico treinado, em tubos contendo EDTA potássico (1mg/ml de sangue) após 20 minutos de repouso em decúbito dorsal. As amostras foram processadas e submetidas à centrifugação e o plasma foi separado e armazenado a menos 70 graus. Posteriormente, foi usado o Triage BNP test (Biosite Inc, San Diego, USA) que é um método que usa imunofluorescência para a determinação quantitativa do BNP.

4.3.7 Citocinas

A amostra plasmática para determinação das citocinas, mais especificamente do TNF α e IL-6 foram coletadas na mesma data da realização do ecocardiograma. Foi realizado punção venosa periférica em veia antecubital por profissional treinado e com materiais estéreis e descartáveis. A análise foi realizada no laboratório de Morfologia ICB-UFMG. A determinação das citocinas foi realizada conforme descrição previa de Chen et al 1999. Esse método permite a detecção de um painel de citocinas com uma única amostra plasmática. Utiliza anticorpos direcionados à citocinas com diferentes intensidades de fluorescência que são processados em um citômetro de fluxo e comparados com uma curva de calibração conhecida (CHEN *et al.*,1999).

4.4 Análise Estatística

4.4.1 Cálculo Amostral

Este estudo é uma sub-análise do estudo primário intitulado “Avaliação da função de barreira da mucosa intestinal em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica”. Realizou-se, inicialmente, um estudo piloto com uma amostra de conveniência de 20 pacientes. Posteriormente, calculou-se o tamanho amostral, presumindo-se significância estatística de 0,05% (erro alfa >5%) e erro beta menor que 20% (poder do teste). O tamanho amostral foi de 45 pacientes com cardiopatia chagásica crônica, e no fim do período do estudo selecionamos 50 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão e não apresentavam nenhum critério de exclusão. Ao analisar os resultados do referido grupo observamos associação entre os níveis séricos do Ca-125 e marcadores hemodinâmicos de função sistólica nesses pacientes. Assim optamos por avaliar se haveria correlação entre os marcadores de gravidade da IC e os níveis séricos do Ca-125 e se esse seria capaz em conjunto com o BNP de prever eventos adversos e óbito.

4.4.2 Variáveis

As variáveis dependentes são representadas pelos parâmetros hemodinâmicos de função sistólica e diastólica obtidos pelo ecocardiograma bidimensional, tais como: diâmetro ventricular telesistólico e telediastólico; a FEVE medida pelo método de Simpson; o diâmetro e volume do átrio esquerdo, os valores da pressão da artéria pulmonar; a dilatação e hipocontratilidade do ventrículo direito; os valores obtidos através do Doppler de fluxo mitral e tecidual: tempo desaceleração da onda E, onda A, relação E/E' e a avaliação neuro-hormonal representada pelo peptídeo natriurético cerebral.

Constituem também variáveis dependentes: a apresentação clínica da moléstia cardíaca representada pelo escore de Framingham, a classe funcional da NYHA e os sinais de insuficiência ventricular direita, definidos como a presença de edema de mmii (leve edema até os tornozelos, moderada edema até os joelhos, grave edema até a raiz da coxa).

A variável de desfecho engloba os eventos cardiovasculares adversos: a piora funcional progressiva apesar do tratamento adequado; a descompensação do quadro de insuficiência cardíaca; arritmias malignas; eventos tromboembólicos; implante de marcapasso ou cardiodesfibrilador e o óbito. A concentração plasmática do Ca-125 é a variável independente.

4.4.3 Metodologia Estatística

Foi realizada com pacote de software spss 16. A análise descritiva foi realizada pelas medidas de tendência central, média para apresentar variáveis de distribuição normal e mediana para aquelas não paramétricas. Utilizou-se também medidas de variabilidade (desvio padrão, intervalo interquartil, mínimo e máximo).

Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a classe funcional de NYHA e também com relação à FEVE <35% e a presença ou ausência de dilatação ventricular direita ao ecocardiograma. Foram observadas semelhanças e diferenças entre esses grupos de pacientes, principalmente no diz respeito às concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético e do Ca-125.

Avaliamos os eventos cardiovasculares adversos subdivididos em óbito, piora funcional progressiva mesmo com tratamento medicamentoso adequado pelas Diretrizes de Tratamento de IC da Sociedade Europeia (2008), e requerimento de internação hospitalar por necessidade de implante de marcapasso, cardiodesfibrilador ou descompensação da IC.

Avaliou-se a correlação dos níveis séricos do Ca-125 com os níveis séricos de BNP e parâmetros hemodinâmicos obtidos pelo ecocardiograma como a FEVE (método de Simpson), o diâmetro diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo e a pressão sistólica da artéria pulmonar e a dilatação e hipocontratilidade do ventrículo direito. Analisou-se a correlação da concentração do Ca-125 com a apresentação clínica da doença, através da classe funcional e o score de Framingham e também em relação às citocinas plasmáticas, o TNF α e a IL-6. Como a variável de interesse tem distribuição não normal, utilizamos o método de Spearman.

4.5 Normatização técnica e busca da bibliografia

Adotou-se as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) na elaboração do texto, quadros, figuras, tabelas e nas referências bibliográficas.

Para a revisão bibliográfica foi utilizado o pubmed e também o portal Capes, além do acervo da UFMG para seleção de teses relevantes. As palavras chaves foram: cardiopatia chagásica, doença de Chagas, Ca-125 e insuficiência cardíaca, BNP e Chagas. Citocinas, prognóstico.

4.6 Considerações éticas

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG, COEP, sob o número de CAE: 12938613.9.0000.5149. Os investigadores seguiram as diretrizes e normas da Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996, que regulamentam pesquisas envolvendo seres humanos. Os pacientes que concordaram em participar do estudo o fizeram através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. O seguimento dos pacientes se deu de maneira usual no ambulatório.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Plasma Carbohydrate 125 is a Prognostic Marker in Patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy Similarly Potent as BNP

Authors:

Angela Braga Rodrigues, MD ¹

Fernando A Botoni, MD, ScD, ^{1,2,3,7,}

Henrique Oswaldo da Gama Torres, MD,ScD^{1,2,3,7}

Juliana de Assis Silva Gomes Estanislau, PhD^{1,4}

Aline Braga Rodrigues, MD⁵

Laura Lopes Nogueira Pinho^{1,6}

Maria do Carmo Pereira Nunes, MD, ScD^{1,2,3,7}

Manoel Otávio Rocha, MD, ScD^{1,2,3,7}

¹ Postgraduate Course of Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais; Av. Alfredo Balena, 190 – Campus Saúde, 30130-100. Belo Horizonte, Brazil;

² Internal Medicine Department – School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais

³ Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais;

⁴ Departments of Morphology, Institute of Biological Sciences; Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Brazil.

⁵ Cardiology Medical Residence, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Minas Gerais

⁶ School of Nursing, Universidade Federal de Minas Gerais

⁷ CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Abstract

Objective

The primary objective was to observe the relationship between circulating levels of CA125 and BNP as prognostic and functional markers in patients with CCC.

Background: Elevated brain natriuretic peptide (BNP) and tumour marker antigen carbohydrate 125 (Ca-125) levels have shown to be associated with higher risk for adverse outcomes in patients with chronic heart failure (HF). We aimed to investigate the relationship between circulating levels of CA-125 and BNP as prognostic and functional markers in patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy (CCC).

Methods: The patients were assigned consecutively and followed for a mean time of 18.5 ± 8.3 months. Patients were enrolled from the Chagas Disease Outpatient Center of the Federal University of Minas Gerais

Results: 50 consecutive patients with CCC were followed. Their mean age was 53.42 ± 10.30 y (32 male). Framingham score $4(2.8-9.3)$ and NYHA class (NYHA I=22/50, II=16/50, III=6/50 and IV=2/50), LVEF was $37.84 \pm 9.5\%$, BNP was $293(160-530)$ pg/ml, Ca-125 $8.5(5.5-16.75)$ U/ml.

Patients who had LVEF less than 35% or patients that had right ventricular dilation had higher Ca-125 serum levels. It was observed a positive correlation between Ca-125 and BNP levels ($r=317$; $p=0.038$) and inverted correlation between CA125 and LVEF ($r=-335$; $p=0.021$). There was also a positive correlation between Ca-125 and right ventricular (RV) dilation ($r=351$, $p=0.012$) and between inflammatory markers such as TNF α ($r=3.17$, $p=0.028$), IL-6 ($r=323$, $p=0.027$) and IL-10 ($r=296$, $p=0.043$). When patients were grouped according to mortality Ca-125 showed a trend to significant association with death from all causes (Mann-Whitney Test - $p=0.054$) and BNP (Mann-Whitney Test - $p=0.013$). In the Cox regression analysis, in the univariate was found to be an indicator of mortality.

Conclusions: Determination of Ca-125 may provide a new and important functional and prognostic biomarker for patients with CCC. Ca-125 activity and BNP may be used in combination to offer a new dimension of outcome prediction in CCC as in other causes of HF

Introduction

Chagas disease still plagues 10 million people in Latin America and causes 11 000 deaths annually. It is an important cause of heart failure and sudden death in Central and Latin America. Chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) has a mortality rate of 0.2-19.2% depending on the population studied. Left ventricular impairment has consistently been demonstrated as the most important predictor of death. In CCC neurohormonal and hemodynamic responses seems to be the same as those in other form of cardiomyopathies and hence have similar prognostic factors. Exercise tolerance, right ventricular failure, patients with more advanced New York Association (NYHA) functional class, hyponatremia and elevated brain natriuretic peptide (BNP) levels have all been associated with worse prognosis (BOTONI *et al.*, 2007; COWBURN *et al.*,1998; COWIE *et al.*, 2003; BLEUMINK *et al.*, 2004).

In recent years, scientific community has increased its interest in tumors markers in heart failure (HF). Of them the one with the most consistent results is Antigen Carbohydrate-125 (Ca-125), which is a glycoprotein that belongs to a family of mucins responsible for lubricating luminal epithelia. It is present in many cells in human organism such as coelomic epithelium (pericardium, pleura and peritoneum) and female reproductive system (YILMAZ; ZORLU; TANDOGAN, 2011; BAFNA; KAUR; BATRA, 2010). It is well studied and well recognized as a marker for ovarian cancer, mainly as a tool for prognosis and therapy follow up. It has been shown that Ca-125 will reach very high levels in more advanced stages of this disease, when there is involvement of the peritoneum (VAROL *et al.*, 2005; SAYGLI *et al.*,2002). Some studies have found Ca-125 levels to be elevated in many clinical conditions such as hepatic diseases, abdominal surgery, pregnancy, other neoplastic diseases and heart failure (TOPATAN; BASARAN 2010; VAROL *et al.*, 2005; MIRALLES *et al.*,2003).

The first author to report an association of elevated Ca-125 levels and HF was NAGELE

et al (1999). Plasma Ca-125 levels were found to be elevated parallel to increase in neurohormonal norepinephrine and atrial natriuretic peptide in patients with advanced HF awaiting heart transplantation. Subsequent studies have consistently shown Ca-125 levels to be elevated in HF and to be related to hemodynamic alterations, such as pulmonary artery pressure and ventricular filling pressures non invasively measured (NAGELE *et al.*, 1999;D'ALOIA *et al.*, VIZZARDI *et al.*, 2008). Recently NUNEZ (2010) has proposed that Ca-125 could be a useful marker in the follow up of HF patients and could be as representative as glycosilated haemoglobin is to diabetes, due to its longer half life of 2 weeks and BNP could be representative of serum glucose since it has a short half life of 20 minutes.

Therefore, we sought out Ca-125 not only as a functional marker but also as a predictor for cardiovascular outcome in Chagasic patients. In this way, Ca-125 and brain natriuretic peptide (BNP) were measured and associatively analyzed with clinical, echocardiographic and inflammatory parameters under functional and prognostic aspects.

Patients and Methods

Patients were assigned consecutively and followed for a mean time of 18±8months. They were enrolled from the Chagas Disease Outpatient Center of the Federal University of Minas Gerais. Inclusion criteria were at least two positive serology test confirming Chagas disease and evidence of cardiac dysfunction presenting itself as Left ventricular ejection fraction (LVEF) < 55 % (Simpson's method) and Left ventricular end-diastolic diameter (LVED) > 56 mm on echocardiogram. All diseases that could interfere with the final analyses were excluded, such as diabetes mellitus, ischemic heart disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, and gastrointestinal form of Chagas disease. All patients gave written informed consent and the study was approved by our local Ethics Committee.

Patients were followed regularly at our outpatient clinic and had their treatment adjusted accordingly to international guidelines (MC-MURRAY *et al.*, 2009; HUNT *et al.*, 2009) Clinical examination included determination of arterial pressure, heart rate, checking for pulmonary abnormal sounds and abdominal examination searching for ascites and hepatomegaly. NYHA functional class and Framingham score were also determined.

Levels of Ca-125 were accessed during the first week of enrolment in our University Lab, by chemiluminescent enzyme immunoassay methods, using a commercially available Johnson's kit. At this same occasion other important variables for the routine follow up of HF patients such as urea, creatinine, sodio, potassio, hemogram were accessed. Also a radiological evaluation was performed and the cardiothoracic index was considered increased if >0.50 and we have search for septal and Kerley lines.

Sampling of BNP and inflammatory cytokines were done with tubes containing EDA which were processed for plasma extraction and then frozen at minus 40 degrees. BNP was processed using a high sensivity extraction free radioimmunoassay kit (Triage Meter Plus kits – Peninsula/Bachen laboratories, San Carlos, CA). Cytokines were quantified by ELISA with a previously described method by Chen et al in 1999.

Evaluation of the echocardiograms was carried by the same experienced echocardiographer (MCPN) with a Philips HDi 5000-ATL (Bothell, WA) echo machine using criteria established by the American Society of Echocardiography, at the same day of collection of BNP and cytokines. Ejection fraction was measured using Simpson technique since many patients had posterior-inferior wall-motion abnormalities.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS). It included mean and standard deviation or median and interquatile range as appropriate. Difference between groups was accessed with Man Whitney test due to its non-parametric distribution. Chi-square test was used to evaluate relationship between categorical variables.

Correlation between Ca-125, BNP and clinical and echocardiographic parameters were measured with Spearman method. Association between Ca-125 and mortality was assessed with Cox regression analyses. Variables found to be significant in the univariate analyses, the ones with p values less than 0.20, were evaluated using stepwise multiple regression and for this model variables have been divided in three different blocks according to clinical, echocardiographic or laboratorial categories. Then we have set out a final model with the most significant variables for

predicting death. P values < 0.05 were considered to be significant

Results

Between March 2011 and April 2013, 50 consecutive patients with CCC were followed. Patients' characteristics (demographic, clinical, laboratorial parameters and mortality) are reported in Table 1. As shown in this table, their mean age was 53.42 ± 10.3 years and 32(64%) were male. Their median Framingham score was 4(2.8-9.3) and most of them were in NYHA class I and only 2 were on NYHA IV (NYHAI=22/50, II=16/50, III=6/50 and IV=2/50). Patients mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was $37.84 \pm 9.5\%$, and median circulating BNP was 293(160-530)pg/ml and median Ca-125 serum levels was 9(5.5-17.25)U/ml. Most of our group was on beta-blocker therapy (90%) and 96% were on either angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB) therapy and 62% were receiving diuretics. Few patients had signs or symptoms of fluid congestion. Only 5 (10%) patients had hepatomegaly and ankle edema and only 6 (12%) had wheezing and 11 (22%) had lung crackles. Only one patient had pericardial effusion (her Ca-125 value was 19U/ml) and none had pleural effusion.

Patients with more advanced HF, represented by lower LVEF and presence of echocardiographic right ventricular dilation had higher Ca-125 median plasma values and higher median circulating BNP levels. These results are given in Table 2 and 3 and in Figures 1-4 below. When patients were grouped according to the severity of their symptoms, measured by NYHA classification there was a trend towards higher Ca-125 levels in more advanced class (Figure 5). When analyzing BNP levels, patients with more advanced class had higher circulating levels (Figure 6).

Table 1: Patients Characteristics

	Patients (n = 50)	NYHA I (n = 22/50)	NYHA II (n = 16/50)	NYHA III/IV (n = 12/50)
Age	53.54 ± 10.23	51 ± 9.44	54.7 ± 0.47	54.83 ± 11
Sex (%male)	32 (64.7%)	15 (46.9%)	13 (40.6%)	4 (12.5%)
Systolic blood pressure	102.35 ± 13.35	101 ± 11	105 ± 15	101 ± 13
Heart rate	61.60 ± 7.13	60 ± 6.28	64 ± 7.72	60 ± 7.85
Framingham score	4 (2.8-9.3)	2 (1 - 3.2)	4.5 (3 - 9)	10.5 (10 - 12.75)
Cardiac Index	0.56 ± 0.07	0.52 ± 0.44	0.56 ± 0.53	0.64 ± 0.07
Pulmonary crackles	11 (22%)	0 (0 %)	3 (20%)	8 (72.7%)
Pulmonary wheezing	6(12%)	0 (0%)	2 (14.3%)	4 (40%)
Hepatomegaly	6 (12%)	0 (0%)	2 (13.3%)	4 (36.4%)
Ankle oedema	5(10%)	0 (0%)	2 (20%)	2 (18.2%)
LVEF	37.44 ± 9.27%	39 ± 9	39 ± 9	31 ± 7
LVEDD	65.26 ± 7.91 mm	65 ± 6.89	62 ± 8	69 ± 8
LA volume	42.17 ± 18.88	36 ± 12	36.7 ± (11.8)	58 ± 25
DT	227 ± 73.58	259 ± 75	206 ± 54	190 ± 68
Acei or ARB	48 (96 %)	22 (100 %)	15 (93.8%)	11 (91.7%)
Beta-blocker	45 (90 %)	18 (81.8%)	15 (93.8%)	12 (100%)
Diuretics	31 (62%)	9 (40.9%)	11 (68.8%)	11 (91.7%)
Ca-125	9 (5.5 - 17.25)	8.5 (5.4 - 12.75)	9 (6-17.8)	14 (6.12 - 23.25)
BNP	254 (154 - 445)	215 (136 - 399)	221 (85.1-392)	522 (230 - 1250)
C-reactive protein	4.5 (4.5 - 7.3)	4.5 (4.5 - 5.67)	4.5 (4.5-9.5)	5.4 (4.5 - 10.07)
IL-1β	3.4(0 - 3.78)	3.2 (0 - 2.69)	3.5 (3.19-5.53)	1.78 (0 - 4.35)
TNFα	2.38(0 - 2.78)	2.32 (0 - 2.69)	2.48 (2.07-8.11)	1.09 (0 - 2.37)
IL-10	2.25(0 - 2.68)	2.21 (0 - 2.56)	2.62 (2.18-2.84)	1.055(0-2.76)
IL-6	3.68 (0-5.73)	3.33 (0 - 4.16)	4.16 (3.67-6)	1.72 (0 - 9.18)
Adverse event	17(34%)	2 (9.1%)	8 (50%)	7 (58.3%)
Death	6(12%)	1 (4.5%)	2 (12.5%)	3 (25%)

LVEF: left ventricular ejection fraction, **LVEDD** : Left ventricular end-diastolic diameter, **LVESD**: Left ventricular end-systolic diameter, **LA volume** : left atrial volume, **DT**: deceleration time, **BNP**: Natriuretic peptide type B, **TNFα**: tumour necrosis factor α, **IL6**: interleukin 6, **IL-10**: interleukin 10, **IL-1β**: interleukin 1β **Acei** : angiotensin-converting enzyme, **ARB**: angiotensin receptor blocker

Table 2: Ca-125 and BNP median serum levels in patients grouped to LVEF < 35%

	LVEF>35% (n = 28/50)	LVEF<35% (n = 22/50)	
Ca-125	7.5 (5.4 - 10.75)	12 (6.25 - 21.5)	p<0.045
BNP	191 (40.1 - 392)	374 (208 - 766)	p<0.023

LVEF: left ventricular ejection fraction

Table 3: Ca-125 and BNP median serum levels in patients grouped to echocardiographic right ventricular dilation

	Absence of RV Dilation (n = 36/50)	Presence of RV Dilation (n = 14/50)	
Ca-125	8 (5.5 – 12)	19 (5.4 - 24)	P<0.035
BNP	202 (85 – 392)	426 (293 - 858)	P<0.008

Figure 1: Relationship of Ca-125 serum levels and Left Ventricular Ejection Fraction

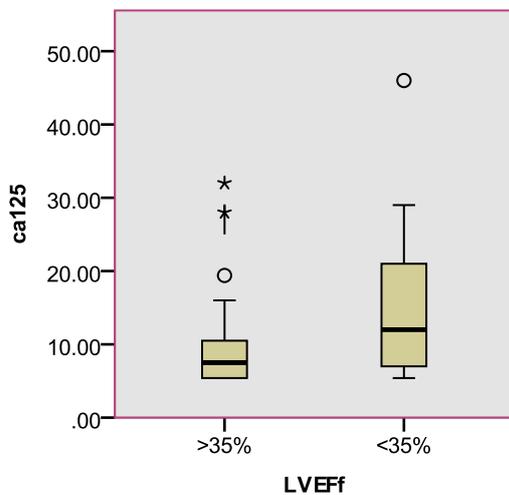


Figure 2: Relationship of Ca-125 serum levels and Right Ventricular Dilation on Echocardiogram

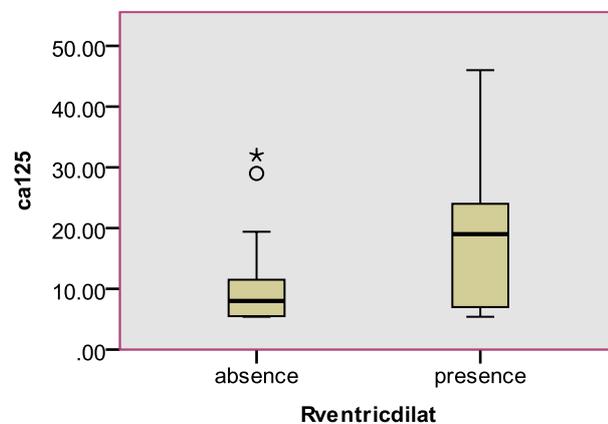


Figure 3: Relationship of BNP levels and Left Ventricular Ejection Fraction

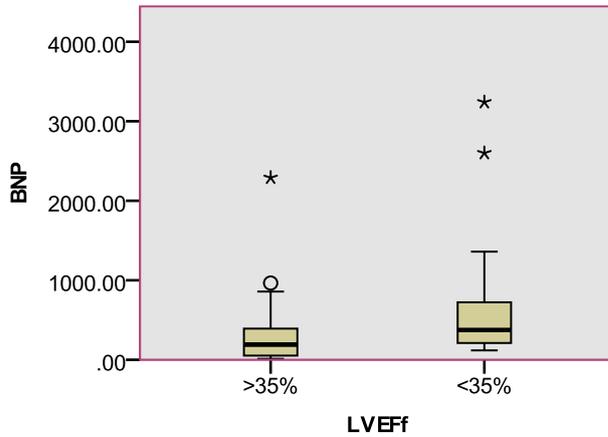


Figure 4: Relationship of BNP serum levels and right ventricular dilation

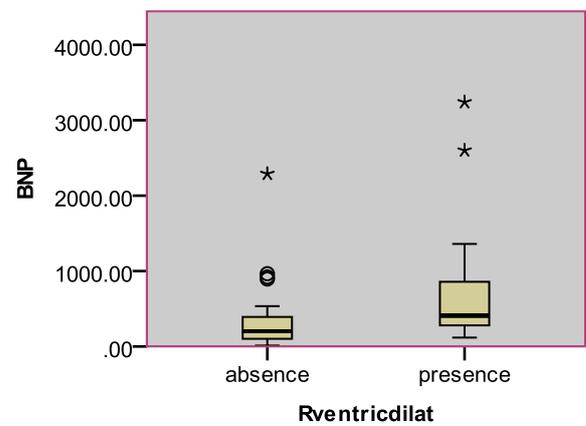


Figure 5: Relationship of Ca-125 serum levels and NYHA functional class

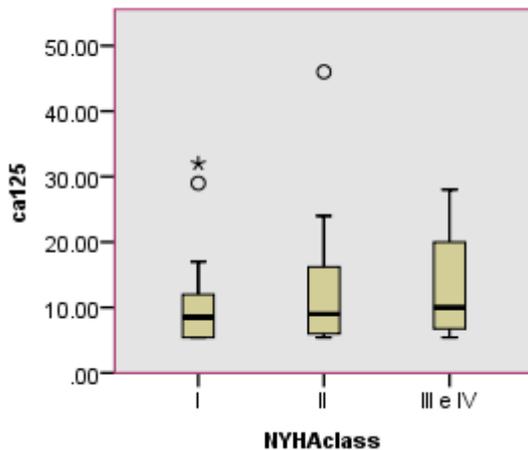
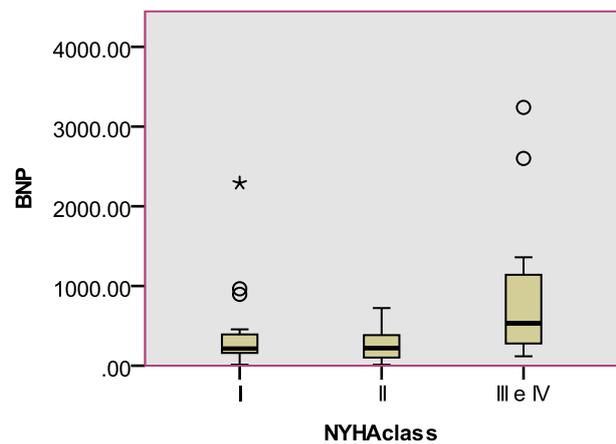


Figure 6: Relationship of BNP serum levels and NYHA Functional Class



It was observed a positive correlation between Ca-125 and BNP levels ($r=0.317$, $p=0.038$ - Figure 7), and it was also observed an inverted correlation between Ca-125 and LVEF ($r=-0.335$, $p=0.021$ - Figure 8). There was also a positive correlation between Ca-125 and right ventricular (RV) dilation ($r=0.351$, $p=0.012$) and between inflammatory markers such as $TNF\alpha$ ($r=0.317$, $p=0.028$ - Figure 9), IL-6 ($r=0.323$, $p=0.027$ - Figure 10). These results are reported in Table 4.

Table 4: Correlation between Ca-125 and neurohormonal, inflammatory and echocardiographic parameters

Variables	Correlation	p values
LVEF	r=350	p<0.013
LEDVD	r=238	p<0.096
LESVD	r = 320	p<0.023
PSAP	r = 96	p=509
RV dilation	r = 351	p<0.012
BNP	r = 359	p<0.011
TNF α	r = 317	p<0.028
IL-6	r = 323	p<0.027

LVEF: left ventricular ejection fraction, **LVEDD** : Left ventricular end-diastolic diameter, **LVESD**: Left ventricular end-systolic diameter, **RV Dilation**: Righ Ventricular Dilation **BNP**: Natriuretic peptide type B, **TNF α** : tumour necrosis factor α , **IL6**: interleucine-6,**IL10**:interleucine-10.

Figure 7: Correlation of Ca-125 and BNP levels

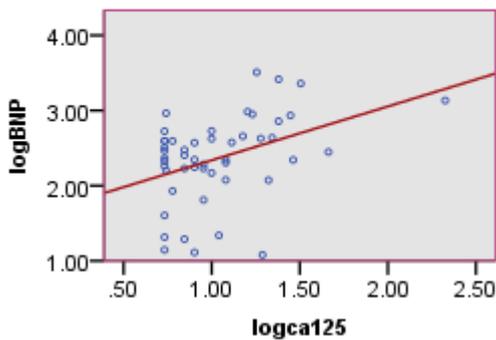


Figure 8: Correlation of Ca-125 and Left Ventricular Ejection Fraction

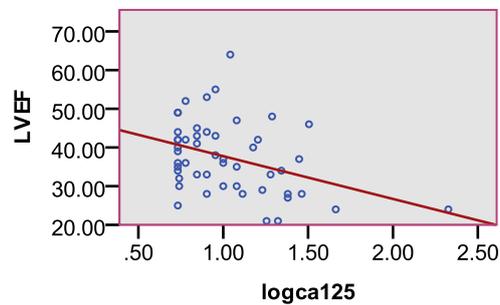


Figure 9: Correlation of Ca-125 and TNF

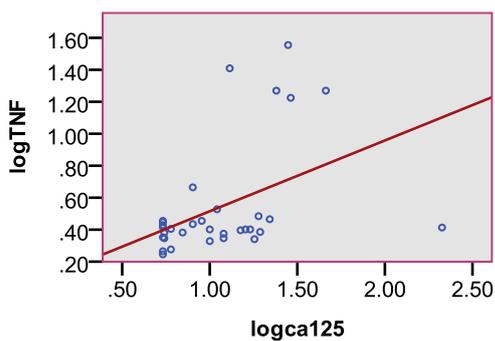
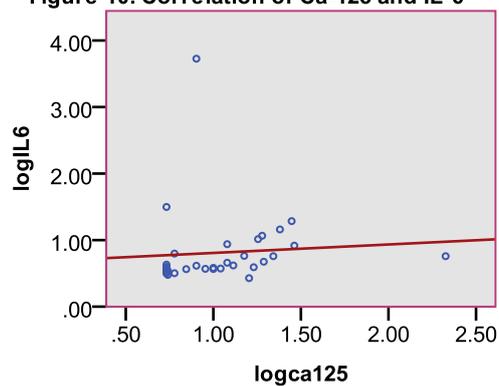


Figure 10: Correlation of Ca-125 and IL-6



Among the 50 patients, we have observed 17 adverse cardiovascular events, out of which 6 patients died, 4 patients required hospitalization due to arrhythmic events, 4 needed inward treatment due to heart failure, 2 had progressively worse functional status and 1 had a transient ischemic attack. Figure 11 shows that patients who had heart failure as an adverse cardiovascular event had a trend towards higher Ca-125 levels than patients who suffered from arrhythmic events. It was observed the same tendency for BNP levels and this is reported in Figure 12.

Figure 11: Relationship of Ca-125 levels and Adverse Cardiovascular Events

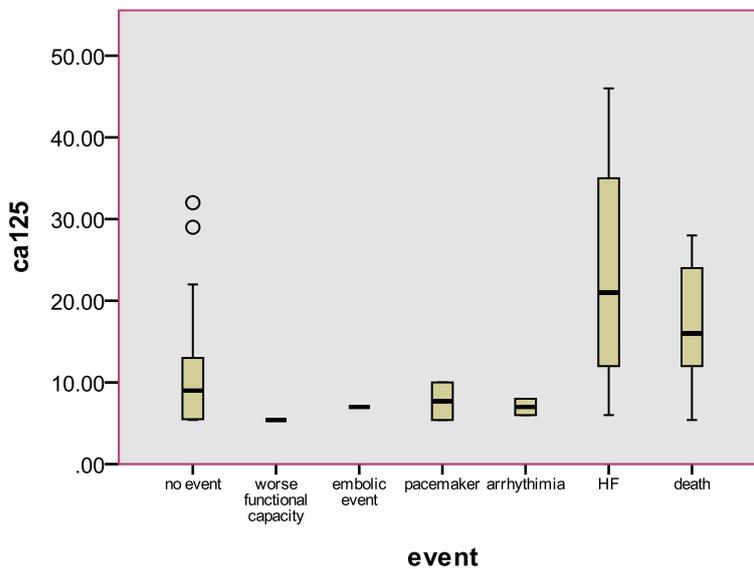
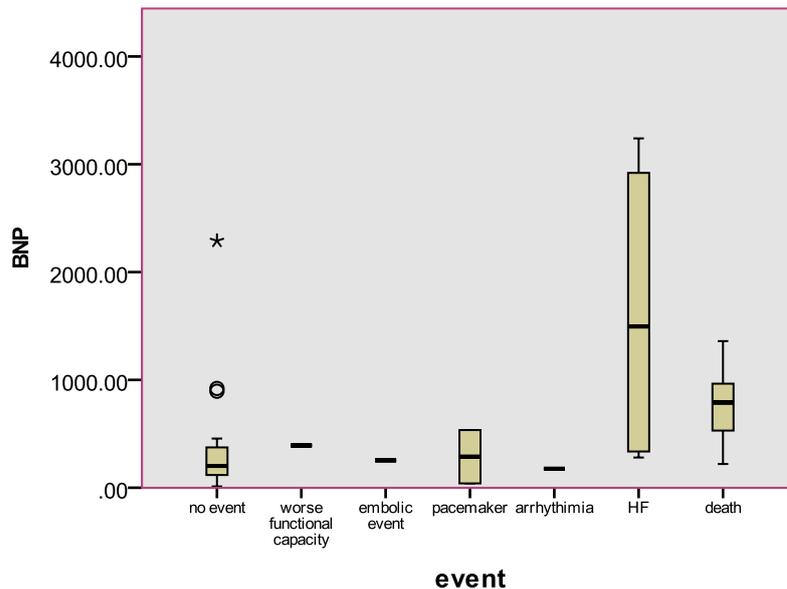


Figure 12: Relationship of BNP levels and Adverse Cardiovascular Events



When patients were grouped according to mortality, Ca-125 serum levels showed a trend to association with death from all causes (Mann-Whitney Test - $p=0.054$) and BNP showed significance (Mann-Whitney Test - $p=0.013$). Echocardiographic parameters were also analysed but they did not show any significant relationship to mortality. Results are presented in Table 5 and in Figures 13 and 14.

Table 5: Association of Ca-125 levels and outcome

Variables	Non-death	Death	Statistics
Ca-125	8 (5.5 - 14.5)	20 (10.35 - 74)	$p<0.056$
BNP	221 (119 - 392)	790 (452 - 1063)	$p<0.010$
IL-6	3.67 (0 - 4.61)	5.73 (1.34 - 16.87)	$p < 0.301$
TNF α	2.25 (0 - 2.72)	2.59 (1.26 - 27.23)	$p < 0.150$
LEDVD	64.65 (+ 8.11)	69 (4.63)	$P < 0.123$
DT	211 (183 - 281)	151 (120 - 183)	$p < 0.087$
PASP	32.5 (26 - 39)	36 (32 - 46.75)	$p < 0.155$
E/E'	8.75 (5.77 - 12.08)	13.67 (5.65 - 21.69)	$P < 0.055$

BNP: Natriuretic peptide type B, **LVEDD** : Left ventricular end-diastolic diameter Dilation , DT: Early diastolic filling deceleration time, PASP: pulmonary artery systolic pressure, E/E': ratio of early transmitral to tissular Doppler,**TNF α** : tumour necrosis factor α , **IL6**: interleukin 6

Figure 13: Relationship of Ca-125 levels and Death

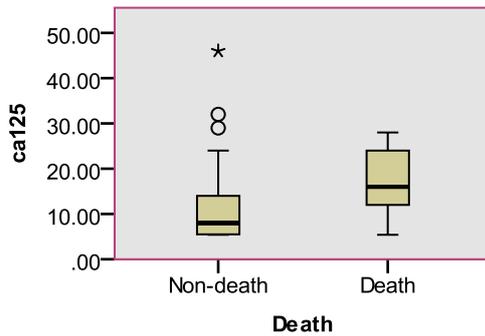
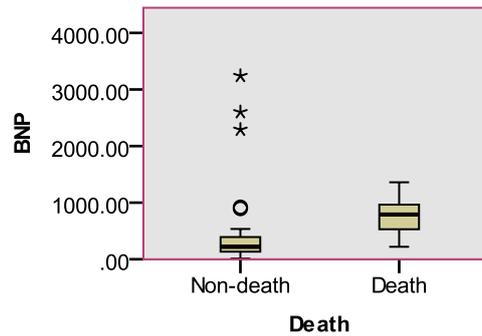


Figure 14: Relationship of BNP and Death



To evaluate if Ca-125 levels could predict death a univariate and multivariate analysis by Cox regression method was used, with three categories of variables divided according to clinical, laboratorial and echocardiographic parameters.

In the univariate analyses, variables that reached a $p < 0.20$, were selected to enter the multivariate analyses. For the clinical category were found to be significant ($P < 0.20$) the following variables: functional class, abnormal pulmonary sounds, physical signs of right ventricular failure (hepatomegaly, ankle edema), radiological signs of venous congestion, pulmonary rales. For the echocardiographic category were found to be significant ($P < 0.20$) the following variables: right ventricular dilation and EDVD, PSAP, left atrial volume. For the laboratorial category were found to be significant ($P < 0.20$): C- reactive protein, IL-1, TNF α , Ca-125. This is reported in table 6. BNP levels did not have statistical significance in the univariate model but it was included in the multivariate model owing to its relevant clinical meaning.

In the final multivariate model only IL-1 β was a significant predictor of death. Presence of pulmonary rales on physical examination showed a trend of significance. Interesting was that in the presence of pulmonary rales, Ca-125 lost its significance, possible meaning that the two of them were measuring the same pathological event. Another interesting fact was that right ventricular dilation, a powerful event in the univariate analyses (its presence meant a 6-times higher risk of death) lost its statistical significance in the presence of Ca-125 and IL-1 β . This is reported in Tables 6 and 7 below.

Table 6: Cox Regression Univariate Analysis

Variables	Significance	Estimated Risk	Confidence interval (CI)
R ventricular dilation	0.037	6.081	1.112 – 33.259
LVEDD	0.115	1.107	0.976 – 1.256
Left atrial Volume	0.145	1.037	0.987 – 1.090
NHYA Functional class	0.074	8.039	0.817 – 79.063
Hepatomegy/edema	0.190	2.919	0.588 – 14.482
Abnormal pulm sounds	0.029	5.951	1.198 – 29.577
Rx venous congestion	0.179	4.384	0.508 – 37.814
Pulmonary rales	0.017	3.125	1.224 – 7.978
C-reactive protein	0.054	1.157	0.997 – 1.343
Ca-125	0.054	1.010	1.000 - 1.067
BNP	0.418	1	1.000 – 1.001
IL-1	0.006	1.254	1.068 – 1.472
TNF α	0.010	1.089	1.021 – 1.161

BNP: Natriuretic peptide type B, **LVEDD** : Left ventricular end-diastolic diameter Dilation , **TNF α** : tumour necrosis factor α , **IL1 β** : interleukin1 β , Pulmonary rales on physical examination, Hepatomegaly and edema on physical examination, Righ ventricular dilation on echocardiogram.

Table 7: Cox Regression Multivariate Model

Variables	Significance	Estimated Risk	Confidence interval (CI)
Ca-125	0.044	1.012	1- 1.024
IL-1 β	0.006	1.263	1.069 - 1.491
Rigth ventricular dilation	0.899	0.816	0.036 - 18.59
Ca-125	0.373	1.007	0.992 - 1.021
IL-1 β	0.024	1.23	1.02 - 1.48
Pulmonary rales	0.233	1.95	0.648 - 5.912
IL-1 β	0.035	1.212	1.014 - 1.450
Pulmonary rales	0.068	2.48	0.935 - 6.61

Discussion

Our results demonstrate that Ca-125 has an important role in CCC like in other causes of heart failure. It was observed an association of Ca-125 with functional, prognostic and inflammatory parameters already observed in other heart pathologies. To the best of our knowledge, there is no study relating CCC with Ca-125 levels.

In our study, patients with more severe HF had higher serum Ca-125 values. We have not only observed relationship of Ca-125 serum levels and BNP but also with circulating inflammatory markers such as TNF, IL-6 and IL-10, known to be enhanced in HF (BRAUNWALD, 2008; MANN; YOUNG, 1994; LEVINE *et al.*,1990). We have found correlation between the determination of Ca-125 and the LVEF and also between the presence of echocardiographic right ventricular dilation. All of those findings are consistent with previous reports in non-chagasic HF patients. Previous studies have shown correlation of the determination of Ca-125 and BNP levels (FOLGA *et al.*, 2012; DUMAN *et al.*, 2008). KOSAR, *et al* (2006) have demonstrated a relationship of Ca-125 levels and pro-inflammatory cytokines. YILAMZ *et al* have shown that patients with right ventricular dilation had higher Ca-125 levels and that there was a negative correlation between Ca-125 levels and LVEF (YILMAZ; NILOLAU; SOLAL, 2011).

Another interesting analysis is related to the death and cardiovascular adverse events. We have observed that patients who died due to refractory HF had higher Ca-125 plasma levels (212 and 28 U/ml) than the ones who suffered from sudden death, although we had a mortality rate of 12% in two years and this number was still quite small for statistical analyses. When analyzing adverse cardiovascular events, we observed the same trend; hospitalized patients due to HF had higher Ca-125 serum levels than the ones that had inward treatment for arrhythmic events.

Previous studies (NUNEZ *et al.*, 2010; KOURIS *et al.*, 2005) found a relationship of clinical congestive symptoms and Ca-125 values. Kouris has demonstrated Ca-125 serum levels can be elevated in patients with pulmonary congestion and ankle edema and that patients admitted to hospital for dyspnea had higher Ca-125 values comparing to those admitted for syncope or angina (KOURIS *et al.*, 2005). Nunez and colleagues in a recent published trial has shown pleural effusion and peripheral edema to be important predictors for Ca-125 determination (NUNEZ *et al.*, 2010).

In discrepancy with recent studies (VIZZARDI *et al.*, 2008; KOSAR *et al.*, 2006; FAGGIANO *et al.*, 2005; KOURIS *et al.*, 2005) we did not observe a relationship of Ca-125 determination and NYHA functional class; this may be explained again by the small number of patients in class III/IV. We have also found lower Ca-125 median's values than other authors (KOSAR *et al.*, 2006; KOURIS *et al.*, 2005; D'ALOIA *et al.*, 2003; VAROL *et al.*, 2002; NAGELE *et al.*, 1999). This may be due to the laboratorial assay used to determine Ca-125 and to the population we have followed. Most of our patients were in class I and II, 90% of our population was on beta-blocker therapy and 96% of them were either on angiotensin-converting enzyme or angiotensin receptor blocker therapy. Whereas other studies in non-chagasic patients focused on more symptomatic and advanced HF. Few of our patients manifested systemic or pulmonary congestive symptoms. Furthermore none of our patients had pleural effusion and only one showed a small pericardial effusion and these conditions are clearly related to high Ca-125 levels (TURK *et al.*, 2003; SEO *et al.*, 1993).

We have observed higher Ca-125 values in patients who died, though with only a trend towards significance. In the univariate model, elevated Ca-125 values carried a higher risk of death, but it lost its significance in the multivariate model. BNP levels were elevated in patients who died but it did not reach any significance either in the univariate or multivariate model. These findings may be due to lack of power of our study with only 50 patients, even though we have observed a mortality of 12%. Other authors have previously demonstrated Ca-125 with or without BNP, to be a predictor of death in HF patients (FOLGA *et al.*, 2012 ;NUNEZ *et al.*, 2010).

One of the limitations of the study consists is the small number of patients. Another is the fact that the study has not been designed with the purpose of analyzing the effects of CA-125 on mortality. But considering the above, Ca-125 levels seem to be relevant in the diagnosis and risk stratification of HF patients. Although, the exact pathophysiological mechanism that leads to its enhancement in HF is not sufficiently clear, it seems reasonable to presume that in HF, Ca-125 levels may be elevated in response to mesothelial cells being stressed by congestive mechanical stretch or by inflammatory cytokines. Therefore, we could speculate that either pulmonary or systemic congestion would lead to synthesis of Ca-125 by mesothelial cells and hence patients with more fluid congestion would have higher Ca-125 serum levels.

Conclusion

The contribution of this research is to show that Ca-125 activity and BNP concentration may have predictive value and may be used in combination to offer a new dimension of outcome prediction in CCC as in other causes of HF. The Determination of CA-125 may represent a new and important functional, severity, inflammatory and prognostic biomarker for patients with CCC.

References

- Bafna S, Kaur S, Batra SK. Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells. *Oncogene* 2010;**29**:283-2904.
- Bestetti RB, Mucillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiology* 1997;**60**:187-193.
- Bleumine GS *et al.* Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis. The Rotterdam study. *European Heart Journal* 2004, **25**: 1614-1619.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2148-2159.
- Cowburn PJ, Cleland JGF, Coast ASJ, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *European Heart Journal* 1998,**19**:696-710.
- Cowie MR *et al.* Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *European Heart Journal* 2003, **24**:1710-1718.
- D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, Nodari S, Dei Cas L. Serum level of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J AM Coll Cardiol* 2003;**41**:1805-1811.
- Dumam D, Palit F, Simsek E, Bilgehan K. Serum carbohydrate antigen 125 levels in advanced heart failure: relation to B-type natriuretic peptide and left atrial volume. *Eur J Heart Fail* 2008;**10**:556-559.
- Faggiano P, D'Aloia A, Brentana L, Bignotti T, Fiorina C, Vizzardi E, Dei Cas L. Serum levels of different tumor markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Hear Fail* 2005;**7**:57-61.

- Folga A, Filipiak KJ, Mamcarz A, Obreska E, Opolski G. Simultaneous predictive value of NT-proBNP and CA-125 in patients newly diagnosed with advanced heart failure: preliminary results. *Arch Med Sci* 2012;**8**:637-643.
- Freitas HFG, Chizzola PR, Paes AT, Lima ACP, Mansur. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiology* 2005;**102**:239-247.
- Jr Rassi A, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 2007;**115**:1101-1108.
- Jr, Rassi A, Rassi A, Rassi SG. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2001;**76**:86-96.
- Hunt SA *et al.*, ACC/AHA 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;**119**:e391-e479.
- Kosar F, Aksoy Y, Ozguntekin G, Ozaerol I, Varol E. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;**8**:270-274.
- Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grasso HE, Kalkandi EM, Babalis DK. The significance of Ca125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:199-203.
- Kubonishi I, Bandobashi K, Murata N, Daibata M, Ido E, Sonobe H, Ohtsuki Y, Miyoshi I. High serum levels of Ca 125 and interleukin-6 in a patient with Ki-1 lymphoma. *British J of haematology* 1997;**98**:450-452.
- Levin ER, Gardner DG, Samson S. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; **339**:321-328.
- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;**323**:236-241.
- Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. *Chest* 1994;**105**:897-904.
- Mc-Murray *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic

heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2012;**33**:1787-1847.

- Miralles C, Orea M, Espan P, Provencio M, Sanchez A, Cantos B, Cubedo R, Carcereny E, Borilla F, Gea T. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Annals of Surgical Oncology* 2003;**10**:150-154.
- Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rodiger W. Ca-125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J* 1999;**137**:1044-1049.
- Nunez J, Sanchis J, Bodi V, Fonarow GC, Nunez E, Gonzales VB, Minana G, Consuegra L, Bosch MJ, Carratala A, Chorro FJ, Llacer A. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2010;**31**:1752-1763.
- Ordu S, Ozhan H, Alemdar R, Aydin M, Caglar O, Yuksel H, Kandis H. Carbohydrate antigen-125 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels. *Tex Heart Inst J* 2012;**39**:30-35.
- Paulus WJ. How are cytokines activated in heart failure? *Eur J Heart Fail* 1999;**1**:309-312.
- Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat.Rev.Cardiol* 2012;**9**:576-589.
- Ribeiro ALP, Teixeira MM, Reis AM, Talvani A, Perez AA, Barros MVL, Rocha MOC. Brain natriuretic peptide based strategy to detect left ventricular dysfunction in Chagas disease: A comparison with the conventional approach. *Int J of Cardiology* 2006; **109**:34-40.
- Rocha MOC, Ribeiro ALP, Teixeira MM. Clinical management of Chagas cardiomyopathy. *Frontiers in Bioscience* 2003;**8**:e44-54.
- Saygli U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Dogan E. The effect of ascites, mass volume, and peritoneal carcinomatosis on serum Ca-125 levels in patients with ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Canc* 2002; **12**:438-442.
- Seo T, Ikeda Y, Omaka H, Hayashi T, Kawaguchi K, Kotake C, Toda T, Kobayashi K. Usefulness of serum Ca 125 measurement for monitoring pericardial effusion. *Jpn circ J* 1993;**57**:489-494.
- Topatan B, Basaran A. Ca-125 and heart failure: dejavu or “still to be seen”. *Int J*

Cardiology 2010;**145**:626-629.

- Turk HM, Pekdemir H, Buykberber S, Sevinc A, Camci C, Kocabas R. Serum Ca125 levels in patients with chronic heart failure and accompanying pleural fluid. *Tumour Biol* 2003;**24**:172-175.
- Varol E, Ozaydin M, Dogan A, Kosar F. Tumor markers levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:840-843.
- Vizzardi E, Nodari S, D'Aloia A, Chiari E, Faggiano P, Metra M, Dei Cas L. Ca 125 tumoral marker plasma levels relate to systolic and diastolic ventricular function and to the clinical status of patients with chronic heart failure. *Echocardiography* 2008;**25**:955-960.
- WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on neglected tropical diseases [online],http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/97892411564090_eng.pdf(2010).
- Yilmaz MB, Nikolaou M, Solal AC. Tumour biomarkers in heart failure: is there a role for Ca-125? *Eur J Heart Fail* 2011; 13:579-583.
- Yilmaz MB, Zorlu A, tandogan I. Plasma Ca 125 level is related to both sides of the heart: aretrospective analysis. *Int J Cardiology* 2011;**149**:80-82.
- Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoyneck AAGM, Leguit P. Ca 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J Clin Pathol* 1994; **47**:263-265.
- Zeimet AG,MarthC,Offner FA, Obrist P, Uhl-Steidl M, Feichtinger H, Daxenbichler G, Stadmann S, daxenbichler G, Dapunt O.Human peritoneal mesothelial cells are more potent than ovarian cancer cells in producing tumor marker Ca-125. *Gynec Onc* 1996;**62**:384-389.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Encontrou-se associação entre o marcador tumoral Ca-125 e marcadores de gravidade já conhecidos em um grupo de pacientes com CCC. A concentração de Ca-125 apresentava-se mais elevada em pacientes tanto com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida, como naqueles que apresentam dilatação de ventrículo direito ao ecocardiograma. Houve tendência à concentrações mais elevadas de Ca-125 nos pacientes com classe funcional (NHYA) mais avançada, embora a diferença estatística não tenha sido significativa. O grupo de pacientes que foi a óbito também apresentou níveis mais elevados de Ca-125. Interessante que conforme descrição da literatura (Nagele *et al.*, 1999; Kouris *et al.*, 2005), os pacientes que evoluíram com evento adverso por descompensação da IC tenderam a níveis mais elevados desse marcador tumoral, em comparação com aqueles que apresentaram evento adverso agudo, como arritmia.

As células mesotélias têm aparente ligação com a produção de Ca-125 e quando submetidas a estímulo por citocinas inflamatórias ou stress mecânico (como exemplo acúmulo de líquido ou estase venosa) parecem aumentar a secreção dessa glicoproteína (Seo *et al.*, 1993, Zeillemaker *et al.*, 1994). Como a meia vida do Ca-125 é cerca de 15 dias (Nunez *et al.*, 2010), este marcador pode representar um estado de congestão e deterioração crônica, as vezes ainda não evidente ao exame clínico. O BNP já conhecido como importante marcador de diagnóstico e prognóstico nos pacientes com IC também mostrou associação positiva com a concentração plasmática de Ca-125. Como o Ca-125 é um exame amplamente disponível e de preço mais acessível, se comprovada sua associação com a disfunção ventricular e estado de congestão, poderia representar importante novo biomarcador na IC.

A IC é uma entidade clínica de complexo mecanismo fisiopatológico, envolvendo alterações hemodinâmicas, neuro-hormonal e inflamatória. Sabe-se que na IC as citocinas pró-inflamatórias estão aumentadas (Braunwald, 2008; Levine *et al.*, 1990; Mann; YOUNG, 1994), no entanto, ainda não foi possível elucidar a verdadeira origem desse aumento. Uma das teorias sugere a produção de citocinas pelo miocárdio ocorra em resposta ao aumento da tensão em sua parede (Paulus, 1999).

DE ANKER *et al* (1997) propôs outra teoria em que haveria alteração da função de barreira protetora intestinal em função da congestão venosa mesentérica e do edema das alças intestinais. Consequentemente, a permeabilidade intestinal alterada facilitaria a translocação bacteriana e liberação de endotoxinas na circulação, com aumento da resposta inflamatória e piora da função cardíaca.

O estudo do Ca-125 como marcador funcional e de prognóstico em pacientes com CCC surgiu de uma sub-análise de um estudo intitulado “Avaliação da função de barreira da mucosa intestinal em pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica”. Nesse projeto objetivamos avaliar as alterações da permeabilidade intestinal, disfunção ventricular e resposta inflamatória e neuro-hormonal nesses pacientes. Solicitamos exames laboratoriais de rotina no dia da inclusão dos pacientes no estudo, inclusive dosagem da concentração plasmática do Ca-125. Encontrou-se, assim, associação entre a disfunção ventricular esquerda, representada pela FEVE, os níveis circulantes de BNP e o marcador tumoral Ca-125. Como proposição futura, objetivamos prosseguir com a análise das alterações da permeabilidade intestinal nos pacientes com CCC e sua relação com a disfunção ventricular, com os marcadores inflamatórios e neuro-hormonais e com a concentração plasmática de Ca-125.

7. CONCLUSÃO

O Ca-125 pode representar novo marcador funcional e de prognóstico nos pacientes com CCC. Sua relação com as células mesotélias pode refletir uma situação de agressão às células das serosas do organismo, por stress mecânico ou inflamatório consequente a um processo de congestão sistêmica ou pulmonar. Possivelmente, representaria um novo marcador de baixa custo e amplo acesso, desse processo patológico na IC.

8. REFERÊNCIAS

ANKER, S.D. et al. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. **Am J Cardiol**, v.79: p.1426-1430, 1997.

BAFNA, S.; KAUR, S.; BATRA, S.K. Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells. **Oncogene**, v.29: p.283-2904, 2010.

BERN, C. *et al.* Evaluation and treatment of Chagas Disease in the United States. **JAMA**, v.298, n.18: p.2171-2178, 2007.

BESTETTI, R.B.; MUCCILLO, G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, Sidney, v.60: p.187-193, 1997.

BLEUMINK, G.S. *et al.* Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. **European Heart Journal**, v.25: p. 1614-1619, 2004.

BOGLIOLO, L. As causas anatômicas da insuficiência cardíaca na cardiopatia (Miocardite) chagásica crônica estudadas comparativamente com as causas anatômicas da insuficiência cardíaca noutras cardiopatias. **Arq Brás Cardiol**, São Paulo, v.29;n.5: p.419-424, 1976.

BOTONI F.A. , Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, *et al.* A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. **Am Heart J**, Apr; 153:544-8, 2007

BRAGA, J.C.V. *et al.* Is Chagas cardiomyopathy an independent risk factor for patients with heart failure? **International Journal of Cardiology**, v.126, p.276-278, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Diagnóstico e manejo clínico da forma cardíaca da doença de Chagas. **Rev Soc Bras Med Trop**, Brasília, v.38(supl.3): p.15-18, 2005.

BRAUNWALD, E. Biomarkers in heart failure. **N Engl J Med**, Boston, v.358, n.20: p.2148-2159, 2008.

CHEN, R. *et al.* Simultaneous Quantification of six human cytokines in a single sample using microparticle-based flow cytometric technology. **Clinical chemistry**, v.45, n.9, p.1693-1694, 1999.

COWBURN, P.J. *et al.* Risk stratification in chronic heart failure. **European Heart Journal**, v.19: p. 696-710, 1998.

COWIE, M.R. *et al.* Clinical application of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. **European Heart Journal**, v. 24 : p. 1710-1718, 2003.

DAVILA, D.F. *et al.* Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure. **International Journal of Cardiology**, Sidney, v.85: p.255-260, 2002.

D'ALOIA, A.; FAGGIANO, P. *et al.* Serum level of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. **J Am Coll Cardiol**, 41:p. 1805-1811, 2003.

DUMAM, D.; PALIT, F.; SIMSEK, E.; BILGEHAN, K. Serum carbohydrate antigen 125 levels in advanced heart failure: relation to B-type natriuretic peptide and left atrial volume. **Eur J Heart Fail**,;v.10: p.556-559, 2008.

FAGGIANO, P.; D'ALOIA, A. *et al.* Serum levels of different tumor markers in patients with chronic heart failure. **Eur J Hear Fail**,v.7: p.57-61, 2005.

FELDMAN, M.A.; MACNMARA, D. Myocarditis. **N Engl J Med**; Boston, v.343: p.1388-1398, 2000.

FOLGA, A.; FILIPIAK, K.J. *et al.* Simultaneous predictive value of NT-proBNP and CA-125 in patients newly diagnosed with advanced heart failure:preliminary results. **Arch Med Sci**; v.8: p.637-643, 2012.

FREITAS, H.F.G.;CHIZZOLA,P.R. *et al.* Risk stratification in a Brazilima hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure:role of Chagas'heart disease. **International journal of cardiology**, v.102 : p.239-247, 2005.

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

HUNT, S.A. *et al.* Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines **Circulation**, Dallas, v.20; n.112(12): p.154-235, Epub, Sep 2005.

HUNT,S.A. *et al.* 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guideline for the diagnosis and management if heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association. Task force on practice guidelines: developed in collaboration with The International Society for Heart and Lung Transplantation.**Circulation**, Dallas,v.119:p.119:e391-e479,2009.

JR RASSI, A.;RASSI,A.; RASSI, S.G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. **Circulation**;v.115: p.1101-1108, 2007.

KÖBERLE, F. Cardiopathia parasymphaticopriva. **Munch Med**, Wochenschr, v.31; n.101: p.1308-10, Jul. 1959.

KOSAR, F.; AKSOY, Y.*et al.* Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**,v.8 :p.270-274 ,2006.

KOURIS, N.T.; ZACHAROS, I.D.*et al.* The significance of Ca125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. **Eur J Heart Fail**,v.7: p.199-203, 2005.

KUBONISHI, I.; BANDOBASHI, K. *et al.* Ca 125 and interleukin-6 in a patient with Ki-1 lymphoma. **Bristish J of haematology**,v.98: p.450-452, 1997.

LEVINE, B.;KALMAN,J.;MAYER,L.*et al.* Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure, **N Engl J Med**, Boston,v.323,n.4: p.236-241, 1990.

LEVIN, E.R; GARDNER, D.G; SAMSON, W.K. Natriuretic peptides. **N Engl J Méd**, Boston, v.339: p.321, 1998.

MANN, D.L; YOUNG, J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. **Chest**, Park Ridge, v.105: p.897, 1994.

MARIN-NETO, J.A; SIMÕES, M.V; SARABANDA, A.V.L. Cardiopatia Chagásica. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v.72,n.3: p.247-263, 1999.

MARIN-NETO,J.A.;CUNHA-NETO,E. *et al.* Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. **Circulation**, Dallas,v.115:p.1109-1123,2007.

MCKEE, P.A. *et al.* The Natural History of Congestive Heart Failure: The FraminghamStudy. **N Engl J Med**, Boston, v.285,n.26: p.1441-1446, 1971.

MCMURRAY, J.J.V.;ADAMOPOULOS, S.;D.ANKER,S. *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. **European Heart Journal**; London, v.33: p.1787-1847, 2012.

MIRALLES. C.; OREA, M. *et al.* Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. **Annals of Surgical Oncology**,v.10: p.150-154, 2003.

NAGELE, H.; BAHLO, M.*et al.* Ca-125 and its relation to cardiac function. **Am Heart J**, v.137: p.1044-1049, 1999.

NUNES,M.C.P.;ROCHA,M.O.C. *et al.* Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**,v.127: p.372-379, 2008.

NUNES,M.C.P.*et al.*Risk estimation approach in Chagas disease is still needed. **International Journal of cardiology**, v.147,n.2:p.295-296,2011.

NUNEZ, J.; SANCHIS, J.*et al.* A. Improvement in risk stratification with the combination

of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. **Eur Heart J**, v.31: p.1752-1763, 2010.

ORDU, S.; OZHAN, H.*et al.* Carbohydrate antigen-125 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels. **Tex Heart Inst J**, v.39: p.30-35, 2012.

PAULUS, W.J. How are cytokines activated in heart failure? **European Journal Heart Failure**, Oxford, v.1: p.309-312, 1999.

RASSI JR, A.; RASSI, S.G.; RASSI, A. Morte súbita na doença de Chagas. **Arq Brás Cardiol**, São Paulo, v.76 ,n.1: p.75-85, 2001.

RASSI JR., A. et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**, Boston, v.355, n.8: p.799-808, 2006.

RASSI JR., RASSI A., RASSI S.G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease : a systematic review of observational studies. **Circulation**, Dallas, v. 115 : p. 1101-1108, 2007.

RASSI JR.,A.,RASSI,A. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). **Infec Dis Clin N Am**, v.26: p.275-291, 2012.

RIBEIRO, A.L.P. et al. Brain natriuretic peptide and left dysfunction in Chagas' disease. **The Lancet**, London, v.360: p.461-462, 2002.

RIBEIRO, A.L.P.; TEIXEIRA, M.M. *et al.* Brain natriuretic peptide based strategy to detect left ventricular dysfunction in Chagas disease: A comparison with the conventional approach. **Int J of Cardiology**, v.109:p.34-40, 2006.

RIBEIRO,A.L.;NUNES,M.P.;TEIXEIRA,M.M;ROCHA,M.O.C.Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. **Nat. Rev. Cardiol**, v.9: p.576-589, 2012.

ROCHA, M.O.C.; RIBEIRO, A.L.P.; TEIXEIRA, M.M. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. **Front Biosci**, Basel, v.1; n.8: p.44-54, Jan. 2003.

ROCHA,M.O.C.;NUNES,M.C.P.;RIBEIRO,A.L. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**,Rio de Janeiro, v.104, n.suppl.1: p.159-166, 2009.

ROCHA,M.O.C.;TEIXEIRA,M.M.,RIBEIRO,A.L. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Rev. Anti Infect. Ther**, v.5,n.4: p.727-743, 2007.

SAHN, D.J. *et al.* Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. **Circulation**, Dallas, v.58: p.1072, 1978.

SANDEK, A.; BAUDITZ, J.; SWIDSINSKI, A. S. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v.50; n16: p.1561-69, 2007.

SAYGLI, U.; GUCLU, S. *et al.* The effect of ascites, mass volume, and peritoneal carcinomatosis on serum Ca-125 levels in patients with ovarian carcinoma. **Int J Gynecol Canc**, v.12: p.438-442, 2002.

SEO, T. *et al.* Usefulness of serum Ca 125 measurement for monitoring pericardial effusion. **Jpn circ J**, v.57: p.489-494, 1993.

TEIXEIRA, A.R.L. *et al.* Chagas Disease. **Postgrad Med J**, v.82: p.788-798, 2006.

THEODOROPOULOS, T.A.D. *et al.* Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. **International Journal of Cardiology**, v.12: p.22-29, 2008.

TOPALAK, O. *et al.* Serum, pleural effusion, ascites Ca-125 levels in ovarian cancer and non-ovarian benign and malignant diseases; a comparative study. **Gynecologic Oncology**, v.85: p.108-113, 2002.

TOPATAN, B.; BASARAN, A. Ca-125 and heart failure: dejavu or "still to be seen". **Int J Cardiology**, v.145: p.626-629, 2010.

TURK, H.M.; PEKDEMIR, H. *et al.* Serum Ca125 levels in patients with chronic heart failure and accompanying pleural fluid. **Tumour Biol**, v.24: p.172-175, 2003.

VAROL, E. OZAYDIN, M. *et al.* Tumor markers levels in patients with chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**, v.7: p.840-843, 2005.

VIZZARDI, E.; NODARI, S. *et al.* Ca 125 tumoral marker plasma levels relate to systolic and diastolic ventricular function and to the clinical status of patients with chronic heart failure. **Echocardiography**, v.25: p.955-960, 2008.

WHO. Chagas disease. Disease Watch 2003. TDR / Nature Reviews Microbiology. Available at: <http://www.who.int/tdr/dw/chagas2003.htm>. Accessed October 11, 2005.

WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on neglected tropical diseases [on line], http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/97892411564090_eng.pdf (2010).

WHO. Chagas disease: control and elimination (A63/17) [on line], http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_17-en.pdf (2010).

WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on neglected tropical diseases [on line], http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/97892411564090_eng.pdf (2010).

YILMAZ, M.B.; NIKOLAU, M.; SOLAL, A.C. Tumour biomarkers in heart failure: is there a role for Ca-125? **Eur J Heart Fail**, v.13: p.579-583, 2011.

YILMAZ, M.B.; ZORLU, A.; TANDOGAN, I. Plasma Ca-125 level is related to both sides of the heart: a retrospective analysis. **Int J Cardiology**, v.149: p.80-82, 2011.

ZEILLEMAKER, A.M.; VERBRUGH, H.A. *et al.* Ca 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J Clin Pathol*, v.47: p.263-265, 1994.

ZEIMET, A.G.; MARTH, C. *et al.* Human peritoneal mesothelial cells are more potent than ovarian cancer cells in producing tumor marker Ca-125. ***Gynec Onc***, v.62: p.384-389, 1996.

9. APÊNDICES

E

ANEXOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da função de barreira da mucosa intestinal em pacientes com cardiopatia chagásica crônica

Pesquisador: Fernando Antônio Botoni

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12938613.9.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA ((UFMG))

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 232.434

Data da Relatoria: 28/03/2013

Apresentação do Projeto:

Metodologia do projeto, conforme protocolo de pesquisa: "Os paciente serão selecionados no ambulatório de referência de Doença de Chagas no CTR_DIP-Orestes Diniz (Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias). Serão convidados a participar do estudo aqueles que tiverem doença de Chagas (confirmada por dois exames sorológicos) e que apresentarem FE menor que 55% e VED > 56mm. Realizaremos então a medida da permeabilidade intestinal através da excreção de manitol e lactulose na urina. Os pacientes realizarão também exames de rotina da consulta médica como ECG e rx de tórax e ecocardiograma. Serão também submetidos ao exame clínico e de avaliação nutricional e qualidade de vida". A amostragem é de conveniência e envolve cerca de 35 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar as medidas de permeabilidade intestinal: percentual de excreção de lactulose, percentual de excreção de manitol e relação entre os percentuais de excreção de lactulose e manitol e sua relação com cardiopatia chagásica crônica na sua forma mais grave, ou seja naqueles pacientes com depressão da função sistólica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto é claro quanto aos riscos e benefícios para os participantes. O compromisso do pesquisador quanto à publicação dos resultados, ao uso/destino do material e/ou dados coletados

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



está bem explicitado. Os critérios para a interrupção/suspensão da pesquisa são claros. O projeto tem um orçamento de R\$ 34.272,00, e esclarece que será custeado pelo CNPq. O cronograma foi feito prevendo as datas de coleta de dados entre 13/05/2013 a 17/06/2013. Afirma que "Este é um estudo observacional e transversal. Não serão feitas intervenções terapêuticas. Não há riscos para os participantes, exceto aqueles relacionados à punção venosa de vasos periféricos. Os açúcares usados no teste de permeabilidade intestinal são inócuos para o indivíduo e ingeridos em uma solução isosmolar e em doses muito pequenas. Esses açúcares já foram usados em diversos estudos, sem relato de efeitos adversos. Podemos citar o estudo de Sandeck em 2007, em que pacientes com IC e FE menor que 40% realizaram o exame e não há relato de qualquer efeito colateral. Pacientes hospitalizados com afecções hematológicas e pós-transplante de medula óssea toleraram muito bem este exame, como mostra o estudo de Henrique Oswaldo da Gama Torres, em 2008. Neste estudo, o autor acompanhou o comportamento da permeabilidade intestinal em paciente que receberam nutrição parenteral total com ou sem glutamina e não encontrou diferenças. Já no estudo de Sandeck, a permeabilidade intestinal foi analisada em um grupo de pacientes com insuficiência cardíaca e FE menor que 40% e um grupo controle e encontrou alterações da função de barreira da mucosa intestinal no grupo dos pacientes cardiopatas. A concordância ou não com a participação no estudo, não afetará o seguimento habitual destes pacientes no ambulatório."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto visa basicamente estudar as alterações intestinais em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. O projeto possui relevância para o avanço científico na área de Ciências da Saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

DOCUMENTAÇÃO APRESENTADA CORRETAMENTE: Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do CONEP; Protocolo de Pesquisa da Plataforma Brasil; Comprovante de Recebimento no DEPE do HC-UFMG; Parecer substanciado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG; Parecer substanciado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical; Termo de Compromisso dos Pesquisadores comprometendo-se a cumprir a Resolução 196 do CNS; e Carta de Anuência do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HC-UFMG.

Recomendações:

As recomendações foram atendidas. No detalhamento que consta do protocolo anexado a metodologia do projeto está mais clara quanto ao como, quando e onde serão realizados os procedimentos do estudo foi afirmado que todo o participante será submetido à avaliação clínica (CHIZNER, 2002), por um único observador, constituída da anamnese e exame físico

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



pormenorizados, à procura de manifestações de insuficiência cardíaca. Esses critérios são subdivididos em sinais maiores e menores, caracterizando o diagnóstico como definitivo, provável ou questionável. O diagnóstico definitivo é marcado por dois sinais maiores ou um maior e dois menores durante a avaliação clínica. Será considerado provável quando o médico examinador tiver a certeza do diagnóstico de ICC, com listagem incompleta dos sinais; e questionável se os sinais encontrados puderem ser atribuídos a outras condições clínicas. Considera-se dessa escala o somatório maior ou igual a dois como diagnóstico definitivo de ICC. Quanto ao local de recrutamento o protocolo afirma que ^Pacientes com diagnóstico de doença de Chagas que são regularmente acompanhados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas da UFMG no CTR-DIP-Orestes Diniz (centro de treinamento e referência em doenças infecciosas e parasitárias) serão selecionados. Convidaremos os indivíduos com diagnóstico de cardiopatia chagásica que apresentarem à ecocardiografia fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 55% e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo maior que 56 mm, ou 27 mm/m². Será, então, agendada uma data para realização do teste de permeabilidade intestinal, coleta das amostras de sangue (níveis circulantes de citocinas e do BNP), avaliação clínica, nutricional, da classe funcional e da qualidade de vida e ecocardiografia^

A diligência que interroga se haverá custeio para transporte dos participantes, foi respondida, pois consta no TCLE que ^Salientamos mais uma vez que sua participação é voluntária e que disponibilizamos de auxílio integral para os custos com transporte para a realização desses exames. E a garantia do lanche que será necessário após o tempo do jejum.

Está esclarecido que haverá custeio por entidades de fomento, especificamente CNPq e o cronograma do projeto está fixado como início da coleta de dados de 13/05/2013 a 17/06/2013

Em relação ao fato que o projeto impõe o uso de lactato e manitol está esclarecido que este é um estudo observacional e transversal. Não serão feitas intervenções terapêuticas. Não há riscos para os participantes, exceto aqueles relacionados à punção venosa de vasos periféricos. Os açúcares usados no teste de permeabilidade intestinal são inócuos para o indivíduo e ingeridos em uma solução isosmolar e em doses muito pequenas. Esses açúcares já foram usados em diversos estudos, sem relato de efeitos. Em seguida o projeto apresenta as referências na literatura que respaldam o procedimento.

O TCLE foi redigido em formato de convite ao participante. Foi retirado do TCLE a frase que identificava a avaliação e aprovação do COEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos pela aprovação do "Avaliação da função de barreira da mucosa intestinal em pacientes com cardiopatia chagásica crônica" do pesquisador Fernando Antônio Botoni.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br
Telefone: (31)3409-4592

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 28 de Março de 2013

Assinador por:

**Maria Teresa Marques Amaral
(Coordenador)**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S1 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação no Estudo

Prezado Senhor/Senhora,

Gostaríamos de convidá-lo a participar do estudo chamado:

“Avaliação da função de barreira da mucosa intestinal em pacientes com cardiopatia chagásica crônica”.

Antes de aceitar participar deste estudo cujos resultados poderão aumentar nossos conhecimentos sobre a integração entre o intestino e o coração, é necessário que você leia e compreenda as seguintes explicações sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve como será feita a pesquisa sob aspectos dos procedimentos, resultados, desconfortos e possíveis riscos.

O objetivo do estudo é avaliar o funcionamento do intestino como barreira protetora nos pacientes com insuficiência cardíaca por doença de Chagas e comparar com o funcionamento da barreira protetora em voluntários saudáveis.

A doença de Chagas acomete o coração transformando-o em um órgão crescido e fraco. O coração crescido, com diminuição da força para impulsionar o sangue para frente, pode alterar o funcionamento do intestino.

O intestino tem a função de absorver os nutrientes da alimentação, mas também deve funcionar como uma barreira protetora do organismo contra substâncias presentes dentro do intestino que podem fazer mal à nossa saúde.

No intestino, uma camada de células separa o organismo interno do ambiente externo. Esta separação existe para garantir proteção de bactérias e outras substâncias que se entrarem no organismo podem causar infecção e inflamação.

Acreditamos que a insuficiência cardíaca pode alterar o funcionamento dessa barreira de proteção.

Convidamos você a realizar o teste da permeabilidade intestinal. A avaliação da permeabilidade intestinal indica se a barreira de proteção do intestino está funcionando de forma adequada. Para realizar esta exame é necessário que você tome um suco contendo dois açúcares e que permaneça em jejum nas 2 horas seguintes. A seguir poderá se alimentar livremente e lhe será oferecido um lanche leve. Após 6 horas que você bebeu o suco, coletaremos a urina. E você será liberado para sua casa, já com o agendamento da data para realização do ecocardiograma.

O ecocardiograma é exame bem conhecido e sem risco a sua saúde e que será feito por cardiologistas experientes. Realizaremos na mesma data exame de sangue coletado na veia do braço. A punção da veia será realizada com material descartável e por profissionais devidamente treinados.

O exame ecocardiográfico causa muito pouco desconforto além do deslocamento até o local onde será realizado. A coleta do sangue será feita por punção de veia do braço com material descartável, realizado por pessoas treinadas no procedimento, oferecendo apenas o desconforto da fincada da agulha, podendo, no entanto, ocasionar pequeno hematoma local e um pouco de dor. O teste da permeabilidade intestinal, ou seja, da função do intestino é muito seguro e oferece como desconforto a espera de 6 horas para coletar a urina e o jejum de poucas horas, no fim do qual ofereceremos um lanche leve.

Salientamos mais uma vez que sua participação é voluntária e que disponibilizamos de auxílio integral para os custos com transporte para a realização desses exames. A sua participação poderá contribuir para o conhecimento do funcionamento do intestino na insuficiência cardíaca por doença de Chagas e no futuro auxiliar em uma nova modalidade de tratamento desta enfermidade

Os resultados de seus exames serão analisados em sigilo até onde for permitido por lei.

Entretanto, o pesquisador, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG poderão ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros ao orientador da pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

A sua participação é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento durante o estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tenha direito. Você poderá interromper sua participação a qualquer momento em que desejar ou necessitar, sem prejuízo para a continuidade de seu tratamento.

CONTATO COM O PESQUISADOR:

Em caso de qualquer dúvida você pode entrar em contato com os pesquisadores:

Dra Angela Braga Rodrigues, tel 99240330, Braga.angela@gmail.com. Avenida Barbacena 1399/803, Santo Agostinho, CEP 30190-131. CPF 035880066-80

Dr Fernando Antonio Botoni, 31 3441 62 11 / 9984 26 74 Rua Pistoia, 415 Bandeirantes CEP: 31 340 670, CPF: 692493776-49 .Email: fbotoni@medicina.ufmg.br

ou pessoalmente no Ambulatório de referência de doença de Chagas do HC_UFMG, às terças feiras pela manhã.

Em caso de dúvidas sobre questões éticas você pode procurar o: Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Telefone: 31 3409-4592, email: coep@prpq.ufmg.br Endereço: Avenida Antonio Carlos 6627, unidade administrativa II, sala 2005, Campus Pampulha, CEP 31270-901

CONSENTIMENTO: li e entendi as informações anteriores. Além disso, tive oportunidade de fazer perguntas objetivando esclarecer todas as minhas dúvidas, que foram respondidas com toda clareza. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para que eu próprio participe do estudo, até que eu decida do contrário.

Belo Horizonte, ____ de _____ d ____.

Assinatura do paciente ou responsável: _____

Assinatura da testemunha: _____

Assinatura do pesquisador: _____

