

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical

FERNANDO ANTÔNIO BOTONI

**EFEITOS DA INIBIÇÃO DO SISTEMA
RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA
E DO BETABLOQUEIO COM CARVEDILOL
NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA**

Belo Horizonte - MG
2006

FERNANDO ANTÔNIO BOTONI

**EFEITOS DA INIBIÇÃO DO SISTEMA
RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA
E DO BETABLOQUEIO COM CARVEDILOL
NA 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 Doutor em Medicina.

Área de concentração: Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Co-Orientador: Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso

Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte - MG
2006

B749e Botoni, Fernando Antônio
Efeitos da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do betabloqueio com Carvedilol na cardiopatia chagásica crônica [manuscrito] / Fernando Antônio Botoni. – 2006.
162 f., enc. : il. color., p & b, tabs., grafs.

Orientador : Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha.
Co-Orientador: Prof. Dr. Ênio Roberto Pietra Pedroso.

Área de concentração: Medicina Tropical.

Linha de pesquisa: Fatores determinantes de prognóstico e morbidade na cardiopatia chagásica crônica.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina.

Bibliografia: f. 128-138.

Apêndices: f. 140-159.

Anexos: f. 160-162.

1. Miocardiopatia chagásica – Teses. 2. Chagas, Doença de. – Teses. 3. Função ventricular esquerda – Teses. 4. Medicina tropical – Teses. 5. RANTES – Teses. 6. Quiomicinas – Teses. 7. Carvedilol – Uso terapêutico – Teses. 8. Enalapril – Uso terapêutico – Teses. 9. Espironolactona – Uso terapêutico – Teses. I. Rocha, Manoel Otávio da Costa. II. Pedroso, Ênio Roberto Pietra. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. IV. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR: Prof. Dr. Ronaldo Tadêu Pena

VICE-REITORA: Profa. Dra. Heloísa Maria Murgel Starling

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA:

Prof. Dr. Francisco José Penna

VICE-DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA:

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

CHEFE DE DEPARTAMENTO DE CLINICA MEDICA:

Prof. Dirceu Bartolomeu Greco

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLINICA MEDICA:

Prof. Ciro Boldrini Filogônio

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

VICE-COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof. Dr. João Lúcio dos Santos Jr.

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE, INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (Coordenador)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (subcoordenador)

Prof. Carlos Maurício Figueiredo Antunes

Prof. Dirceu Bartolomeu Greco

Prof. José Carlos Serufo

Prof. José Roberto Lambertucci

Silvio Roberto de Souza Pereira (Representante Discente)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Manoel Otávio da Costa Rocha, Ênio Roberto Pietra Pedroso, Epotamenides Maria Good God, André Talvani, Carlos Faria Santos Amaral e Maria do Carmo Pereira Nunes, aprovou a defesa de tese intitulada: **“EFEITOS DA INIBIÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSIVA-ALDOSTERONA E DO BETA BLOQUEIO COM CARVEDILOL NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA”** apresentada pelo doutorando **FERNANDO ANTÔNIO BOTONI** para obtenção do título de doutor em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 20 de dezembro de 2006.

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Orientador

Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso
Co-orientador

Prof. Epotamenides Maria Good God

Prof. André Talvani

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9640



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **FERNANDO ANTÔNIO BOTONI**, nº de registro 2004220540. Às treze horas e trinta minutos do dia vinte do mês de dezembro de dois mil e seis, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: **"EFEITOS DA INIBIÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSIVA-ALDOSTERONA E DO BETA BLOQUEIO COM CARVEDILOL NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA"**, requisito final para a obtenção do grau de doutor em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Abrindo a sessão, o presidente da comissão, Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha/orientador
Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso/co-orientador
Prof. Epotamenides Maria Good God
Prof. André Talvani
Prof. Carlos Faria Santos Amaral
Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes

Instituição: UFMG
Instituição: UFMG
Instituição: Hosp. Vera Cruz
Instituição: UFOP
Instituição: UFMG
Instituição: UFMG

Indicação: aprovado
Indicação: aprovado
Indicação: aprovado
Indicação: aprovado
Indicação: aprovado
Indicação: aprovado

Pelas indicações, o candidato foi considerado: aprovado.
O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 20 de dezembro de 2006.

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha/orientador Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso/co-orientador Ênio Roberto Pietra Pedroso

Prof. Epotamenides Maria Good God Epotamenides Maria Good God

Prof. André Talvani André Talvani

Prof. Carlos Faria Santos Amaral Carlos Faria Santos Amaral

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes Maria do Carmo Pereira Nunes

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (coordenador) Manoel Otávio da Costa Rocha

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.
Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde; Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina / UFMG

Ao meu Pai (*in memoriam*,) por seu gesto simples e objetivo,
pois bastava tocar para dar forma, ouvir para dar sentido,
calar-se para depois ditar, assoviar para recolher
e abrir os braços para acalmar.

A minha Mãe, por sua arte de falar, que me ensinou a ouvir.

A Larissa e Fernando Henrique, minha filha e filho,
que há muito aprenderam a esperar,
pois me esperam sem me deslocar. Amo ainda mais vocês!

Aos meus irmãos, William (Régia), Dinho (Helen),
Roberto (Soraia) e à Lena,
que sem seu amor fraterno eu assim não teria me construído.

À Cida, pelo carinho e incondicional apoio em todos os momentos.

À Laís, que a seu tempo
muito me incentivou na busca de vários caminhos.

A minha afilhada Paula
e a todos meus sobrinhos e sobrinhas.

À Dri, pelo amor e luminosidade, que mais uma vez me orientaram.

A todos os amigos, convencionais ou não.

AGRADECIMENTOS

Em especial ao Professor Manoel Otávio da Costa Rocha, por sua arte de ourivesaria ainda disposta em me fazer pedra ainda menos bruta.

Ao Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso, pela compreensão incondicional e fundamental releitura deste trabalho.

Ao Prof. Antônio Luiz Ribeiro Pinho, pelo companheirismo e ajuda vitais a este resultado.

Ao Prof. Mauro Martins Teixeira, pela abertura de fundamentais caminhos.

Ao Professor Philip A Poole-Wilson – Imperial College - UK, que soube me ouvir quando eu pouco podia falar.

À Prof^a. Adelina Martha dos Reis, pela sempre gentil recepção e colaboração.

Prof. Cid Sérgio Ferreira, Airandes de Sousa Pinto, Bráulio Muzzi Ribeiro, Wilson Campos, Valesca Costa Guedes, Jacqueline Braga Pereira, Prof. Antônio Lucio Teixeira Jr., Prof. Antonio Carlos Campos de Carvalho (UFRJ), Luiz E D Gimenez (UFRJ), Ciria C Q Hernandez (UFRJ), Vera Reis, Maria Regina de Araújo Borges (FUNED), Laboratório Baldacci.

“Todo caminho é resvaloso. Mas cair não prejudica demais...

A gente levanta, a gente sobe, a gente volta...

O correr da vida é assim: esquenta e esfria, aperta e aí afrouxa.

Sossega e depois desinquieta

O que ela quer da gente é a coragem!”

João Guimarães Rosa

RESUMO

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), foi descoberta e descrita pelo médico brasileiro Carlos Chagas em 1909 (CHAGAS, 1909). Infelizmente, próximo de completar um século de sua descrição original, continua representando terrível impacto sobre a humanidade. A fisiopatologia da cardiopatia chagásica e conseqüente insuficiência cardíaca não parecem diferir das formas de miocardiopatia idiopática ou isquêmica. Com base nessas premissas, julga-se que os resultados dos grandes ensaios clínicos em insuficiência cardíaca podem ser extrapolados àqueles portadores de miocardiopatia chagásica. Não obstante, mesmo que se admita similaridade fisiopatológica entre a miocardiopatia chagásica com as outras várias formas de miocardiopatia, sabe-se que a forma cardíaca da doença de Chagas apresenta várias peculiaridades patogênicas. Este é um estudo prospectivo em que foi selecionado um grupo de 42 pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC). A seleção foi feita de forma consecutiva dentre pacientes atendidos no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Hospital das Clínicas da UFMG. Utilizou-se como critério de seleção a presença de diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VED) maior que 55mm ou $2,7\text{cm/m}^2$ e pelo menos um dos seguintes: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 55% (Simpson modificado) ou déficit de função do ventrículo esquerdo segmentar ou global. Foram excluídos pacientes com quaisquer co-morbidades que servissem de confusão à análise dos dados. O objetivo primário foi melhora da fração de ejeção após inibição do SRAA e após adição do carvedilol. Como objetivos secundários analisaram-se o comportamento clínico, da qualidade de vida, radiológico, neuro-hormonal (BNP), inflamatório (RANTES, MCP1, MIP1 α) e o comportamento dos anticorpos anti-receptores adrenérgico β 1 e muscarínico M2. O estudo foi dividido em duas fases. Fase I, denominada inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA), e fase II, carvedilol/placebo. No início e ao término de cada fase avaliou-se o comportamento desses pacientes sob os aspectos clínicos, da qualidade de vida, radiológicos, ecocardiográficos, neuro-hormonais e inflamatórios. Na fase I aplicou-se protocolo de otimização das dosagens de maleato de enalapril até a dosagem de 20mg BID e espironolactona (25mg MID). Posteriormente, o grupo foi randomicamente dividido em dois subgrupos denominados carvedilol e placebo. Ambos receberam carvedilol ou placebo em doses progressivas até a dose máxima de 25mg BID. A utilização de outros medicamentos, como furosemida, hidroclorotiazida, digoxina e amiodarona, foi guiada conforme a necessidade clínica, respeitando-se suas indicações e contra-indicações. Observou-se, na fase I, que a otimização terapêutica foi segura e eficaz, sendo esta caracterizada por melhora importante no exame clínico (escore de Framingham - $p=0,0004$), na qualidade de vida, nos parâmetros radiológicos (redução no índice cardiotorácico - $p = 0,002$) e ecocardiográficos (melhora do índice de TEI - $p = 0,013$). Na análise das diferenças da FEVE ($p=0,249$) e do VED ($p=0,335$) pré e pos-iSRAA, não se observou significância estatística. No entanto, quando os pacientes foram estratificados de acordo com o grau de disfunção sistólica ($FE\leq 45\%$), verificou-se diferença significativa ($p=0,017$) entre as duas variáveis antes e após iSRAA. O BNP e RANTES declinaram-se significativamente e os anticorpos anti β 1 aumentaram significativamente ($p=0,032$; $p=0,001$; $p=0,020$, respectivamente). Depois da adição do carvedilol, houve tendência à melhora na FEVE no grupo carvedilol ($p=0,066$) e não no placebo ($p=0,241$). A diferença entre os grupos também demonstrou tendência significativa ($p=0,09$). Não houve melhora adicional nos parâmetros clínicos, de qualidade de vida, neuro-hormonais e radiológicos após associação do carvedilol. Entretanto, não se registrou piora clínica ou hemodinâmica. O RANTES se elevou ($p=0,013$), mas sem diferenças entre os grupos ($p=0,351$). Os anticorpos anti β 1 tenderam à adicional elevação

($p=0,050$) no grupo carvedilol, com significativa diferença entre os grupos ($p=0.029$). Concluiu-se que o esquema terapêutico com doses otimizadas de maleato de enalapril e espironolactona seguidas da adição do carvedilol foi seguro e eficaz, demonstrando melhora clínica, ecocardiográfica, neuro-hormonal e inflamatória em pacientes com CCC. Mais estudos são necessários para demonstrar-se sobre a mortalidade e hospitalização.

Palavras-chave: Cardiopatia chagásica crônica. Carvedilol, enalapril, espironolactona. Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. Fração de ejeção. BNP. RANTES. Anticorpos anti-receptores β_1 e muscarínico M2.

ABSTRACT

Chagas' disease, caused by *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), was discovered and reported by Carlos Chagas, a Brazilian physician, in 1909. Unfortunately, near to a century since its original description, it continues to represent a terrible impact on humanity. Chagas' cardiomyopathy pathogenesis and consequent heart failure do not seem to differ from other forms of idiopathic and ischemic cardiomyopathy. Bearing this in mind, we consider that the results of great clinical assays in patients with cardiac insufficiency can be extended to those carriers of Chagas' cardiomyopathy. Even though it is admitted that pathophysiology of Chagas' cardiomyopathy is similar to non-chagasic cardiomyopathy, there are many peculiarities in Chagas' cardiomyopathy. For this prospective study, we selected a group of 42 patients with chronic Chagas' cardiomyopathy (CCC). The selection was made consecutively among patients assisted in the Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do HC-UFG (Reference Ambulatory in Chagas' Disease of the Teaching County Hospital of the Federal University of Minas Gerais). The premise used for the selection was the presence of the left ventricle diastolic diameter (LVD) larger than 55mm or 2.7 cm/m² and at least one of the following criteria: left ventricular ejection fraction (LVEF) smaller than 55% (modified Simpson) or evidence of diffuse or segmental systolic dysfunction. Patients with any co-morbidities, which might have caused confusion to the data analysis, were excluded. The primary aim of the study was a change in the LVEF after renin-angiotensin system inhibition (RASi) and after addition of carvedilol. Secondary objectives were changes in clinical, life quality, radiological, neurohormonal (BNP), and inflammatory (RANTES, MCP1, and MIP1 α) parameters, as well as the behavior of the anti-adrenergic and anti-muscarinic antibodies. The study was divided in two phases: Phase I was named RASi and the second one, carvedilol/placebo. These patients were assessed for clinical, life quality, radiological, ECG, neurohormonal and inflammatory aspects in the beginning and at the end of each phase. The protocol of dosage optimization of enalapril (20 mg BID) and spironolactone (25 mg MID) was applied to the selected group. Subsequently, the group was randomly assigned to a carvedilol group (n=19) and a placebo group (n=20). Both were uptitrated to use carvedilol or placebo 25mg qd. The utilization of other drugs, such as furosemide, hidroclorotiazidics, digoxin and amiodarone were guided in accordance to clinical requirement, respecting their basic indications and restrictions. In phase I, it was observed that the therapeutic optimization was safe and efficient, being characterized by a meaningful improvement on the clinical examination (Framingham score – p = 0.0004), life quality, radiological (reduction in the cardiothoracic index – p = 0.002) and echocardiographic parameters (improvement of the index TEI – p = 0.013). Regarding the analysis of the differences of the LVEF (p = 0.249) and the LVD (p = 0.335) before and after RASi, statistical significance was not observed. However, when patients were rated according to the degree of systolic dysfunction (EF < = 45%), a significant difference was observed (p = 0.017) between the two variables prior and after the optimized treatment. BNP and RANTES levels decreased and anti β 1 receptor antibody levels increased significantly (p = 0.032; p = 0.001; p = 0.020, respectively). After the association of carvedilol, it was observed a trend towards an increase in LVEF (p=0.066) in the carvedilol group, but not in the placebo group (p=0.241). The difference between these groups also showed a trend to significance (p=0.09). After the association of carvedilol, there was no additional improvement on clinical, life quality, and neurohormonal parameters, but there was no criterion of worsening as well. However, it was not observed clinical or hemodynamic worsening. RANTES levels showed significant increase (p=0.013), but there was no difference between groups (p=0.351). The anti β 1receptor antibodies showed a trend to additional rise (p=0.050) with significant

difference between groups ($p=0.029$). We concluded that, for patients with CCC, optimization of treatment with enalapril and spironolactone followed by the addition of carvedilol was safe and with benefits for their cardiac function and clinical status. Larger trials are needed to show effects on mortality and hospitalization.

Key-words: Chronic Chagas' Cardiomyopathy. Carvedilol. Enalapril. Spironolactone. Left ventricle diastolic diameter. Ejection fraction. BNP. RANTES. Anti- β_1 and anti-muscarinic M2 receptor antibodies.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACORDES - *Acordes trial investigators*
AMPc - *Cyclic adenosine monophosphate*
AntiM2RAb - Anticorpo anti-receptor muscarínico M2
Anti β 1 ARAb - Anticorpo anti-receptor adrenérgico beta 1
ASE - *American Society of Echocardiography*
AT - Receptor de Angiotensina
ATLAS - *Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*
AV - Arginina-vasopressina
BAV - Bloqueio átrio-ventricular
BCRD - Bloqueio completo do ramo direito
 β HCG - Hormônio betagonadotrofina coriônico
BNP - Peptídeo natriurético cerebral
BRD – Bloqueio do ramo direito
BRE - Bloqueio do ramo esquerdo
CCC - cardiomiopatia chagásica crônica
CIBIS - *Cardiac insufficiency bisoprolol study*
COMET - *Carvedilol or metoprolol european trial*
CONSENSUS - *Cooperative North Escandinavian Enalapril Survival Study*
COPERNICUS - *Carvedilol prospective randomized cumulative survival study*
DAE - Diâmetro do átrio esquerdo
dCH - Doença de Chagas
DIP - Doença infecciosa e parasitária
Dp - desvio-padrão
ECA - Enzima conversora da angiotensina
ECG - Eletrocardiograma
EDTA - Ácido etilenodiaminotetracético
ELISA - *Enzyme-linked immunoabsorbent assay*
ET - Endotelina
FE - Fração de ejeção
FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FUNED - Fundação Ezequiel Dias
HBAE - Hemibloqueio anterior esquerdo
HC/UFGM - 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
IgG – Imunoglobulina G
IL - Interleucina
iSRAA - Inibição do sistema renina angiotensina aldosterona
MCP1 - *Monocyte chemoattractant protein*
MERIT-HF - *Metoprolol randomised intervention trial in congestive heart failure*
MIP1 α - *Macrophage inflammatory protein-1alpha*” MIP1 β
NYHA - *New York Heart Association*
OD - Deslocamento óptico
PDGF - *Platelet-derived growth factor*
PG - Prostaglandina
PNA - Peptídeo natriurético atrial
PNC - Peptídeo natriurético cerebral
PROMISE - *Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation*
RALES - *Randomized aldactone evaluation study*
RANTES - *Regulated upon activation normal t cell expressed and secreted*
ROC - *Receiver operating characteristics*
SAV - Sistema arginina-vasopressina
SAVE - *Survival and ventricular enlargement*
SNS - Sistema nervoso simpático
SOLVD - *Studies of left ventricular dysfunction*
SRAA - Sistema renina angiotensina aldosterona
SUS - Sistema Único de Saúde
T4L - Tiroxina livre.
T. cruzi – *Trypanosoma cruzi*
TCI - Contração isovolumétrica
TE – Tempo de ejeção
TGO - Transaminase glutâmico oxalacética

TGP - Transaminase glutâmico pirúvica
TMB - tetrametil benzidina
TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
TRI - Relaxamento isovolumétrico
TSH - Hormônio estimulante da tireóide
VDFVE - Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VED - Diâmetro do ventrículo em diástole
VES - Diâmetro do ventrículo em sístole
V-HeFT - *Veterans heart failure trial*
VO₂ – Consumo de oxigênio
VSFVE - Volume sistólico final do ventrículo esquerdo
WHO - *World Health Organization*

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadros

Quadro 1 - Classificação clínica da cardiopatia chagásica crônica (CCC).....	32
Quadro 2 - Estudos de mais relevância sobre o uso do IECA na ICC.....	47
Quadro 3 - Critérios maiores e menores para diagnóstico de ICC (MCKEE <i>et al.</i> 1971).....	63

Tabelas

Tabela 1 - Características gerais da amostra.....	83
Tabela 2 - Correlação entre a FEVE e a qualidade de vida.....	85
Tabela 3 - Correlação entre a FEVE e parâmetros clínicos, ecocardiográficos e bioquímicos.....	86
Tabela 4 - Análise da diferenças entre as variáveis de pacientes com FEVE menor ou maior que 45.....	89
Tabela 5 - Análise dos parâmetros clínicos pré e pós-iSRAA.....	92
Tabela 6 - Análise da qualidade de vida e classe funcional pré e pós-iSRAA.....	93
Tabela 7 - Análise dos parâmetros radiológicos pré e pós-iSRAA.....	96
Tabela 8 - Análise dos parâmetros ecocardiográficos pré e pós-iSRAA.....	98
Tabela 9 - Análise dos parâmetros neuro-hormonais, inflamatórios e imunológicos pré e pós-iSRAA.....	99
Tabela 10 - Comparação das variáveis clínicas e laboratoriais após carvedilol ou placebo.....	101
Tabela 11 - Análise da qualidade de vida após carvedilol ou placebo.....	102

Tabela 12 - Comparação das variáveis radiológicas após carvedilol ou placebo...	103
Tabela 13 - Comparação das variáveis ecocardiográficas após carvedilol ou placebo.....	104
Tabela 14 - Comparação das variáveis neuro-hormonais, inflamatórias e dos anticorpos anti-receptores após carvedilol ou placebo.....	105
Tabela 15 - Esquema terapêutico ao término do estudo.....	107

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 - Delineamento do estudo.....	57
Figura 2 - Índice de Tei.....	71
Figura 3 – Evolução do estudo.....	82

Gráficos

Gráfico 1 - Correlação da FEVE com escore de Framingham.....	87
Gráfico 2 - Correlação da FEVE com classe funcional NYHA.....	87
Gráfico 3 - Correlação da FEVE com hemoglobina.....	87
Gráfico 4 - Correlação da FEVE com clearance de creatinina.....	87
Gráfico 5 - Correlação da FEVE com índice cardiotorácico.....	87
Gráfico 6 - Correlação da FEVE com frequência cardíaca.....	87
Gráfico 7 - Correlação da FEVE com DAE (mm).....	87
Gráfico 8 - Correlação da FEVE com VED (mm).....	87
Gráfico 9 - Correlação da FEVE com VES (mm).....	88
Gráfico 10 - Correlação da FEVE com índice de massa miocárdica VE.....	88
Gráfico 11 - Correlação da FEVE com índice Tei.....	88
Gráfico 12 - Correlação da FEVE com MCP1 (pg/ml).....	88
Gráfico 13 - Correlação da FEVE com BNP (pg/ml).....	88
Gráfico 14 - Correlação da FEVE com escore total SF36.....	88
Gráfico 15 - Correlação da FEVE com domínios físicos SF36.....	88
Gráfico 16 - Correlação da FEVE com domínios psicossociais SF36.....	88
Gráfico 17 – Curva ROC da relação entre o ICT e a FEVE $\leq 45\%$ e $> 45\%$	96
Gráfico 18 - Curva ROC da relação entre o BNP e a FEVE $\leq 45\%$ e $> 45\%$	99

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Importância social e médica da miocardiopatia chagásica.....	19
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	24
2.1 Doença de Chagas e a miocardiopatia chagásica.....	25
2.2 Peculiaridades da cardiopatia chagásica crônica.....	30
2.3 Insuficiência cardíaca e seus mecanismos compensatórios.....	36
2.3.1 Remodelagem miocárdica.....	36
2.3.2 Sistema nervoso simpático.....	36
2.3.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).....	39
2.3.4 Sistema arginina-vasopressina (SAV).....	40
2.3.5 Peptídeos natriuréticos (BNP).....	40
2.3.6 Endotelinas e disfunção endotelial.....	41
2.3.7 Citocinas e quimiocinas.....	42
2.3.8 Aspectos gerais e manejo clínico da insuficiência cardíaca.....	43
2.3.9 Manejo clínico da insuficiência cardíaca chagásica.....	48
3 OBJETIVOS.....	50
3.1 Objetivo geral.....	51
3.2 Objetivos específicos.....	51
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	53
4.1 Caracterização do estudo.....	54
4.2 Pacientes.....	58
4.2.1 Critérios de inclusão.....	58
4.2.2 Critérios de exclusão.....	58
4.3 Métodos.....	60
4.3.1 Avaliação clínica.....	60
4.3.2 Avaliação do grupo em relação à FEVE, se preservada ou não.....	64
4.3.3 Avaliação da qualidade de vida (Questionário SF 36).....	65
4.3.4 Avaliação eletrocardiográfica.....	66

4.3.5 Estudo radiológico do tórax.....	67
4.3.6 Ecodopplercardiografia transtorácica.....	68
4.3.7 Métodos bioquímicos e sorológicos complementares.....	72
4.3.8 Avaliação da resposta neuro-hormonal (dosagem de peptídeo natriurético cerebral - BNP) e da resposta inflamatória (quimiocinas).....	72
4.3.9 Análise dos anticorpos anti-receptor (anti β 1 - ARAb) adrenérgico Beta1 muscarínico M2 (anti-M2RAb).....	73
4.4 Análise estatística.....	74
4.4.1 Cálculo do tamanho amostral.....	74
4.4.2 Seleção das variáveis.....	75
4.4.2.1 Definições das variáveis.....	75
4.4.2.2 Metodologia estatística utilizada.....	75
4.5 Normatização técnica e busca da bibliografia.....	76
4.6 Considerações éticas.....	77
 5 RESULTADOS.....	 78
5.1 Características gerais e evolutivas do grupo selecionado.....	79
5.2 Características do grupo com relação à função sistólica do ventrículo Esquerdo.....	84
5.3 Análise da fase I (inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona – iSRAA).....	90
5.3.1 Resultados da evolução clínica.....	90
5.3.2 Resultados da análise da qualidade de vida (SF 36) e classe funcional (NYHA).....	92
5.3.3 Resultados da análise eletrocardiográfica.....	94
5.3.4 Resultados do estudo telerradiológico do tórax.....	94
5.3.5 Resultados da análise ecocardiográfica.....	97
5.3.6 Resultados da resposta neuro-hormonal, inflamatória e comportamento dos anticorpos anti-receptor adrenérgico β 1 e muscarínico m2.....	98
5.4 Análise da fase II (carvedilol X placebo).....	100
5.4.1 Avaliação da evolução clínica, da qualidade de vida (SF 36) e classe funcional (NYHA).....	100
5.4.2 Resultados do estudo telerradiológico do tórax.....	102

5.4.3 Resultados da análise ecocardiográfica.....	103
5.4.4 Resultados da resposta neuro-hormonal, inflamatória e dos anticorpos anti-receptor adrenérgico $\beta 1$ e muscarínico M2.....	104
5.5 Análise do estudo a partir dos parâmetros iniciais (pré-iSRAA) até o final da pesquisa (pós-carvedilol ou placebo).....	107
 6 DISCUSSÃO.....	 108
6.1 Avaliação clínica, da qualidade de vida e classe funcional.....	109
6.2 Avaliação das características do grupo com relação à função sistólica do ventrículo esquerdo.....	111
6.3 Avaliação telerradiológica do tórax.....	113
6.4 Avaliação ecocardiográfica.....	114
6.5 Avaliação da resposta neuro-hormonal.....	115
6.6 Avaliação da resposta inflamatória.....	116
6.7 Avaliação do comportamento dos anticorpos anti-receptores $\beta 1$ e muscarínico M2.....	118
6.8 Limitações do estudo.....	121
 7 CONCLUSÕES.....	 123
 8 PROPOSIÇÕES FUTURAS.....	 125
 9 REFERÊNCIAS.....	 127
 10 APÊNDICES E ANEXOS.....	 139
10.1 Apêndice A: Termo de consentimento.....	140
10.2 Apêndice B: Fichas para coleta de dados (exame clínico, eletrocardiografia, exame radiológico, dados laboratoriais, ecocardiografia, classe funcional, SF36).....	143
10.3 Apêndice C: Artigos elaborados a partir da tese.....	155
10.4 Apêndice D: Questionário de Classificação Funcional de Atividade Específ	161
10.5 Apêndice E: Questionário Qualidade de Vida – SF36.....	162
10.6 Anexo A: Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG.....	167

1 INTRODUÇÃO

“É apenas na noite de nossa ignorância que
todas as formas têm a mesma cor”

Perry Anderson

1.1 Importância social e médica da miocardiopatia chagásica

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), foi descoberta e descrita pelo médico brasileiro Carlos Chagas em 1909 (CHAGAS, 1909). Infelizmente, próximo de completar um século de sua descrição original, continua representando terrível impacto sobre a humanidade. Na América Latina, 750.000 anos de vida produtiva e US\$1.200 milhão são gastos anualmente com a doença, representando, secundariamente às doenças tropicais, a maior causa de incapacidade entre adultos jovens (CUBILLOS-GARZON *et al.*, 2004).

A despeito de alguns países, como Brasil, Argentina, Uruguai e Chile, terem controlado a transmissão vetorial nas últimas três décadas, em outros todas as fases da doença ainda podem ser observadas. Segundo estimativas atuais, em todo o mundo, principalmente na América Latina, existem cerca de 13 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi* e outros 125 milhões estão sob risco de infecção (WHO, 2003). A incidência é de 200.000 casos/ano e aproximadamente 45.000 mortes/ano relacionadas à doença de Chagas (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003; WHO, 2003).

No Brasil, acredita-se haver aproximadamente quatro milhões de infectados (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003), entre estes, 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 (BESTETTI *et al.*, 1994; MADY *et al.*, 1994; ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003). Além das áreas endêmicas, a doença de Chagas representa problema mundial devido à migração de pessoas infectadas a países desenvolvidos, principalmente para a América do Norte e Europa. Nesses países, aproximadamente 100.000 pessoas têm potencial risco de transmissão por hemotransfusão, doação de órgãos ou vertical (MAGUIRE, 2006).

Caracteriza-se por duas fases clínicas distintas, aguda e crônica, distribuídas em período de tempo que varia até 30 anos para sua completa apresentação clínica. A fase aguda, geralmente assintomática, apresenta intenso parasitismo e invasão do protozoário em vários órgãos e tecidos. Após o surgimento de resposta imunológica específica contra o *T. cruzi*, diminui acentuadamente o parasitismo e inicia-se a fase crônica. Nesta, o que há de marcante é a escassez de antígenos parasitários e, quando acometidos, inflamação significativa em órgãos como coração, esôfago e cólons. Na fase aguda, observa-se histologicamente extenso e intenso parasitismo associado a importante inflamação; e na fase crônica há desproporção entre poucos marcadores parasitários antigênicos e intensa inflamação e destruição celular (HIGUCHI *et al.*, 2003; ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003).

Duas formas são típicas da fase crônica: indeterminada e determinada. A primeira, que representa 70% dos casos, é diagnosticada por sorologia positiva e ausência de lesões orgânicas específicas, atestadas por eletrocardiografia e estudo por imagem do aparelho digestivo, sem alteração. A forma determinada é caracterizada por sorologia positiva para o *T. cruzi* e evidências de lesão orgânica nos aparelhos digestivo e/ou cardíaco (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003).

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), por seus aspectos clínico-epidemiológicos, constitui-se na forma crônica mais importante da doença de Chagas. Associa-se a alta morbimortalidade e significativo impacto médico-social (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003). Anormalidades eletrocardiográficas, pressão arterial sistólica menor que 120mmHg, dilatação ventricular esquerda, déficit de função sistólica, arritmia ventricular complexa em repouso ou esforço induzida são marcadores prognósticos independentes (BESTETTI *et al.*, 1994; MADY *et al.*, 1994; ROCHA;

RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003). A intensidade da disfunção ventricular esquerda representa seu marcador prognóstico mais importante (BESTETTI *et al.*, 1994; MADY *et al.*, 1994).

A despeito de sua importância, continua a patogênese da CCC a ser pouco entendida. A destruição celular pelo parasito, que é significativa na fase aguda, não parece ser importante, principalmente na fase crônica, devido à desproporção entre o número de parasitas demonstráveis e a intensidade de lesão tecidual. Esse paradoxo levou alguns pesquisadores a proporem a auto-imunidade como mecanismo possível e importante na patogênese da cardiomiopatia chagásica (GOIN *et al.*, 1994; STERIN-BORDA *et al.*, 1976). Outros mecanismos patogênicos são as respostas neuro-hormonais e inflamatórias responsáveis por adicional lesão celular e remodelagem miocárdica (HIGUCHI *et al.*, 2003); e a lesão endotelial com agregação plaquetária e conseqüente isquemia miocárdica (TORRES *et al.*, 1993).

Compreende-se por insuficiência cardíaca (IC) a síndrome clínica caracterizada, principalmente, por disfunção ventricular sistólica ou diastólica e por evidências clínicas de falência circulatória, manifestadas por fadiga ou retenção hídrica. Representa estado fisiopatológico no qual o coração é incapaz de ofertar sangue em quantidade adequada para suprir a necessidade metabólica dos tecidos ou só o faz sob elevada pressão de enchimento (COLUCCI; BRAUNWALD, 1997). Expressa-se por redução da contratilidade miocárdica, com conseqüente queda do débito sistólico e do transporte de oxigênio, e pelo aumento dos volumes ventriculares.

Surgem mecanismos de compensação em resposta a essas alterações, como aumento da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica, da extração periférica de oxigênio, vasoconstrição arterial e venosa, retenção de sódio e água e aumento da volemia. Esses eventos decorrem da ativação integrada do sistema neuro-hormonal, mediada pelo aumento da atividade adrenérgica, do sistema renina-angiotensina-aldosterona, da

endotelina, das citocinas, do fator natriurético atrial e cerebral e das prostaglandinas, entre outros (BRAUNWALD, 2001).

Esses mecanismos adaptativos em geral decorrem de doenças que comprometem o miocárdio, o aparelho valvar, a perfusão tecidual, o sistema de condução ou o pericárdio. A princípio, eles são benéficos como meios de compensação à redução do desempenho cardíaco. Ao longo do tempo, entretanto, as alterações estruturais decorrentes da ação dos neuro-hormônios e agentes inflamatórios, como hipertrofia miocárdica, isquemia, necrose, apoptose e fibrose, serão responsáveis pela falência progressiva e remodelagem do músculo cardíaco (reorganização da fibrocélula cardíaca que de projeção excêntrica torna-se concêntrica) - (BRAUNWALD, 2001).

Todos esses recursos compensatórios são ativados muito antes do aparecimento de sinais e sintomas. Alguns pacientes portadores de grave déficit de função contrátil não apresentam qualquer manifestação clínica, enquanto em outros ocorrerá exuberante sintomatologia com função sistólica preservada (GHEORGHIADIS; BONOW, 2001).

Na série de Marantz *et al.* (1988), 20% dos pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) menor ou igual a 40% não apresentaram qualquer critério clínico de insuficiência cardíaca. Mattleman *et al.* (1993) demonstraram que apenas 42% de sua série com FEVE < 30% apresentaram dispnéia,. No *Studies of left ventricular dysfunction* (SOLVD), observou-se ao exame físico que 32% tinham crepitação pulmonar, 26% edema ou ingurgitamento jugular e apenas 17% apresentavam terceira bulha (SOLVD Investigators, 1992). Sabe-se, ainda, que o risco de morte após o primeiro sinal de congestão é bastante significativo e que a otimização terapêutica visando ao controle da função hemodinâmica e, principalmente, da resposta neuro-hormonal em fases precoces, ou não, da insuficiência cardíaca melhora a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes (COHN *et al.*, 1986).

A fisiopatologia da cardiopatia chagásica e conseqüente insuficiência cardíaca não parecem diferir das formas de miocardiopatia idiopática ou isquêmica, sob os aspectos hemodinâmicos, neuro-hormonais e inflamatórios (BESTETTI; MUCCILLO, 1997; HIGUCHI *et al.*, 2003). Julga-se, portanto, com base nessas premissas, que os resultados dos grandes ensaios clínicos em insuficiência cardíaca podem ser extrapolados a todos aqueles portadores de miocardiopatia, inclusive os chagásicos.

Não obstante, mesmo que se admita similaridade fisiopatológica entre a miocardiopatia chagásica com as outras várias formas de miocardiopatia, sabe-se que a forma cardíaca da doença de Chagas apresenta várias peculiaridades patogênicas. Entre elas, observa-se muito mais intensa e extensa inflamação e fibrose, disfunção autonômica com várias formas de bloqueio átrio-ventricular e intraventricular, auto-imunidade com produção de anticorpos dirigidos a miócitos, receptores betadrenérgicos e neurônios, tornando-a *sui generis* sob vários aspectos.

Conseqüentemente, com base na similaridade fisiopatológica entre as várias formas de miocardiopatia, apesar de sua diversidade, surgem varias questões a serem respondidas na CCC em relação aos grandes ensaios terapêuticos conhecidos na IC, como: a) é seguro o uso dos mesmos fármacos e nas doses recomendadas? b) são obtidos os mesmos resultados clínicos sobre a qualidade de vida, os parâmetros ecocardiográficos, radiológicos, respostas neuro-hormonais e inflamatórias?

Por conseguinte, objetivou-se neste estudo avaliar as respostas clínica, hemodinâmica (à ecocardiografia), radiológica, neuro-hormonal, inflamatória e da qualidade de vida em chagásicos com cardiopatia sob tratamento clínico otimizado com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (enalapril e espironolactona) e após adição de betabloqueio com carvedilol.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença de Chagas e a miocardiopatia chagásica

Existem condições adequadas à transmissão vetorial da doença de Chagas entre as latitudes 42°N e 40°S do continente americano, área que se estende desde o sul dos Estados Unidos até o extremo sul da Argentina (DIAS, 1987; MARIN-NETO SIMÕES; SARABANDA, 1999). Condições sociais, econômicas e políticas das Américas Central e do Sul contribuíram para o crescimento da endemia, acometendo, em números atuais, cerca de 13 milhões de pessoas, das quais se estima que quatro milhões estejam no Brasil; e expostos ao risco de infecção outras 125 milhões (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003, WHO, 2003).

No Brasil, os insetos vetores distribuem-se praticamente em todas as regiões, principalmente no Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste, compreendendo uma área de três milhões de quilômetros quadrados, 2.400 municípios e mais de 25 milhões de pessoas em risco (DIAS, 1987; MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999). Estudos epidemiológicos dão conta da existência de cerca de 300 mil chagásicos vivendo na Grande São Paulo, 200 mil no Rio de Janeiro e 100 mil em Belo Horizonte (DIAS, 1987; MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999). As mais altas taxas de prevalência foram encontradas no Rio Grande do Sul (regiões sudeste e noroeste), São Paulo (região nordeste e região de Sorocaba), Minas Gerais (Triângulo Mineiro, regiões oeste, norte e Jequitinhonha), Bahia (centro, norte, nordeste e recôncavo), Goiás, sul de Tocantins e em alguns outros estados do Nordeste (DIAS. 1987; MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

A transmissão da doença de Chagas (dCh) se faz, em geral, por mecanismo vetorial, através da picada e defecação de hemípteros, principalmente dos gêneros *Triatoma*, *Pastrongylus* e *Rhodnius*; por meio de transfusão de sangue ou transplante de

órgãos contaminados, notadamente em regiões de baixo controle sanitário; durante a gravidez, principalmente em seu terceiro trimestre; e raramente por via digestiva (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003).

A história natural da doença de Chagas caracteriza-se por duas fases bem estabelecidas: a aguda, que consiste tipicamente na lesão de porta de entrada (o chagoma – Sinal de Romanã), com patente parasitemia e proliferação de formas amastigotas em vários tecidos; e a crônica, em que os parasitos tornam-se raros no sangue e tecidos (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003).

A fase aguda inicia-se com a penetração do tripanosoma através da lesão de continuidade ou por meio da mucosa íntegra, participando neste estágio apenas as defesas inatas do hospedeiro, ou seja, células inflamatórias de fase aguda (macrófagos, neutrófilos, células endoteliais e células NK), não havendo, ainda, defesa específica. Caracteriza-se por período de incubação que varia de sete a 10 dias e duração de quatro a 10 semanas. É geralmente oligossintomática e reconhecida em apenas 1 a 2% dos casos. A parasitemia se desenvolverá de uma fase inicial indetectável a crescente, que posteriormente decrescerá até níveis de difícil demonstração, quando as defesas específicas se fazem presentes, com linfócitos T e B sensibilizados. Até o aparecimento das defesas específicas, o microrganismo se dissemina livremente, atingindo, geralmente, todos os órgãos e tipos celulares, o que possibilita o desenvolvimento de doença em praticamente todos os sistemas orgânicos (ARAÚJO-JORGE, 2000).

O sistema digestivo será acometido em cerca de 6% dos infectados, o neurológico em 3% e a miocardiopatia, que constitui a mais grave e temida complicação, um terço dos indivíduos sorologicamente positivos (MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999). Com o surgimento da resposta imune, a parasitemia será refreada e

a imunogenicidade se manterá por toda a fase crônica da infecção e será responsável pelo controle parasitêmico e pela memória imunológica (ARAUJO-JORGE, 2000).

A fase crônica caracteriza-se por duas formas clínicas bastante distintas. A forma crônica indeterminada, que se inicia após quatro a 10 semanas da infecção, definida por sorologia positiva e ausência de manifestações clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas. No Brasil, cerca de dois a três milhões dos infectados encontram-se nesta forma e, destes, aproximadamente 30% desenvolverão algum tipo de acometimento clinicamente evidenciável na fase crônica, sendo que a maioria apresentará quadro clínico de menor morbidade (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003, RIBEIRO; ROCHA, 1998). Já a forma crônica determinada é caracterizada por lesões, principalmente de órgãos dos aparelhos gastrointestinal e/ou cardiovascular, sendo responsável por quadros de grande morbimortalidade (RIBEIRO; ROCHA, 1998).

Estudos epidemiológicos reportam índices mais altos de mortalidade entre pacientes chagásicos em relação aos não chagásicos, principalmente quando há sinais ou sintomas de acometimento cardíaco. Sabe-se que pressão arterial sistólica abaixo de 120mmHg, fibrilação atrial, índice cardiorácico aumentado ($> 0,50$), volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) aumentado ($> 200\text{ml/m}^2$), FEVE $< 30\%$, arritmia ventricular complexa, principalmente se associada à fração de ejeção (FE) baixa, e distúrbio de condução intraventricular são índices prognósticos independentes (BESTETTI *et al.*, 1994; ESPINOSA *et al.*, 1991; MADY *et al.*, 1994; ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003).

Rassi Jr. *et al.* (2006) recentemente validaram escore prognóstico simples e importante baseado em critérios clínicos, radiológicos, ecocardiográficos e pela eletrocardiografia dinâmica de 24 horas, no qual os portadores de doença de Chagas são

estratificados em três grupos de risco (baixo, intermediário e alto). Sob baixo risco 81% dos infectados estarão vivos em cinco anos e no alto apenas 15% (RASSI JR. *et al.*, 2006)

Várias teorias são utilizadas na tentativa de explicar-se a patogênese da dCh e a grande discrepância entre a quase inexistência de parasitos e a extensa lesão orgânica encontrada na fase crônica, na qual predomina exuberante inflamação e fibrose. Teorias como: lesão direta causada pelo microrganismo; auto-imunidade induzida por antígenos do protozoário com conseqüente destruição de miócitos, de terminações nervosas simpática e parassimpática e produção de anticorpos imunoglobulina G (IgG) capazes de estimular receptores inflamatórios de superfície celular e solúveis; além dos adrenérgicos α e β e muscarínicos resultam em inadequada função autonômica (KIERSENBAUM, 1985; 2005; MACHADO *et al.*, 2000). Também estariam implicadas na sua patogênese as lesões inflamatórias determinadas por eosinófilos, macrófagos e monócitos mediadas por óxido nítrico, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e outras citocinas e quimiocinas (ARAUJO-JORGE, 2000; HIGUCHI *et al.*, 2003).

A lesão do miocárdio poderia ser explicada pela invasão do tripanosoma em vários tipos celulares ou pela ação de toxinas por eles produzidas e liberadas. Essa hipótese faz mais sentido na fase aguda da doença, quando há grande parasitismo. No entanto, na fase crônica, o que se encontra evidenciado em cortes de miocárdio é uma carga parasitária baixa, parasitemia escassa e encontro pouco freqüente de pseudocistos parasitários. Nunca se conseguiu qualquer evidência da ação de toxinas produzidas e liberadas pelo tripanosoma. Todos os relatos são feitos apenas por inferências teóricas. Essas observações tornam menos importantes a possibilidade da destruição tecidual pelo microrganismo ou por toxinas (HIGUCHI *et al.*, 2003).

A cardiomiopatia chagásica crônica poderia ser exemplo de cardiopatia neurogênica provocada pela destruição de células do gânglio parassimpático do coração.

Essa evocação motivou Köberle, em 1959, a denominá-la “miocardiopatia parassimpaticopriva”, devido à extensa denervação parassimpática observada (KÖBERLE, 1959), a qual ainda não foi observada em qualquer outra cardiomiopatia já estudada além da CCC (MACHADO *et al.*, 2000). A destruição da inervação parassimpática poderia, então, levar ao aumento do tônus simpático, que acarretaria elevação da arritmogenicidade, apoptose e remodelamento miocárdico por estímulo continuado de catecolaminas, aumento da adesividade das plaquetas, do consumo de oxigênio e do tônus coronariano, conseqüentemente levando à necrose miocitolítica e perda progressiva de unidades contráteis (ROSSI; BESTETTI, 1995).

Por outro lado, a participação de mecanismos auto-imunes na patogênese da miocardiopatia chagásica tem sido extensamente postulada (KIERSZENBAUM, 1985; 2005). O extenso infiltrado mononuclear na quase ausência de parasitas detectáveis em cortes de tecido miocárdico e a demonstração de que linfócitos T de ratos, sensibilizados, quando injetados em receptores sadios provocaria miocardite sugerem fortemente o envolvimento da auto-agressão na patogênese da CCC. Propõe-se, portanto, que a sensibilização de linfócitos T e B na fase aguda da doença de Chagas teria importante papel na estimulação continuada de macrófagos e na auto-imunidade conferida à CCC (LAGUENS *et al.*, 1981).

Alterações microvasculares também têm sido sugeridas como importante papel patogênico na cardiomiopatia chagásica. Estudos em ratos revelaram a presença de trombos plaquetários na microvasculatura coronária de animais infectados, propondo-se que a interação das plaquetas com o endotélio parasitado possa estimular a adesão e a agregação plaquetária através de moduladores como o *platelet-derived growth factor* (PDGF) e tromboxana A₂. Em cães infectados, verificou-se a presença de linfócitos T em estreita interação com células endoteliais, que exibiam alterações degenerativas, como

pinocitose, formação de vesículas e destruição mitocondrial. Já em culturas de células endoteliais humanas, observou-se que a infecção pelo *T. cruzi* produziu alterações da homeostase do cálcio, geração de inositol-trifosfato e síntese de prostaglandinas I_2 , além de alteração do metabolismo do *cyclic adenosine monophosphate* (AMPc), que tem papel importante na proteção do endotélio contra danos diretos ou indiretos causados por adesão e agregação plaquetária. Em contrapartida, as células inflamatórias podem contribuir para a hipoperfusão microvascular, pela secreção de citocinas e outros fatores com influência conhecida sobre plaquetas e células endoteliais, cujas propriedades antitrombóticas podem ser alteradas pela interleucina (IL)- 1β (ROSSI; RAMOS, 1996).

Por meio dessas alterações microvasculares, o fluxo miocárdico capilar em pacientes com a forma crônica da doença de Chagas seria reduzido regionalmente de forma significativa. Estudos por meio da cintilografia miocárdica de perfusão mostraram redução significativa do fluxo, apesar das coronárias se apresentarem normais. Torres *et al.* (1993) relataram que pacientes com cardiopatia chagásica apresentam anormalidade na vasodilatação coronariana endotélio-dependente, acessada através de medida de fluxo após injeção intracoronariana de acetilcolina. A resposta à adenosina esteve reduzida. Essas alterações foram constatadas independentemente da forma da doença. Assim, acredita-se que o endotélio lesado, principalmente em resposta à inflamação perivascular, teria importante papel na patogênese da cardiopatia chagásica.

2.2 Peculiaridades da cardiopatia chagásica crônica

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), representando a causa mais comum de miocardite em todo o mundo (FELDMAN; MACNAMARA, 2000). Consiste de uma miocardite inflamatória, provavelmente causada por ativação do sistema imunológico e que poderá levar ao aparecimento de arritmias, cardiomegalia, insuficiência cardíaca e morte freqüentemente súbita. De maneira geral, sabe-se que a morte súbita é responsável por 60 a 65% dos óbitos por doença de Chagas, a insuficiência cardíaca por 25 a 30% e os fenômenos tromboembólicos pelo restante (10 a 15%) - (RASSI JR.; RASSI; RASSI, 2001). A morte ocorrerá, em geral, um ano após o primeiro sinal ou sintoma de congestão (RASSI JR; RASSI; RASSI, 2001).

A CCC apresenta peculiaridades importantes, caracterizando-se por intensidade variável de inflamação focal, composta de células linfomononucleares, desarranjo estrutural, hipertrofia, dilatação - que predominará - e intensa fibrose reativa e reparativa (ANDRADE, 2002; BOGLIOLO, 1976). Sinais de congestão crônica, cardiomegalia, e fenômenos tromboembólicos são as principais alterações patológicas macroscópicas. A cardiomegalia é devida à combinação de hipertrofia e dilatação, e o aneurisma de ponta ocorrerá em 20 a 40% dos casos, sendo característica marcante da miocardite chagásica crônica (ANDRADE, 2002). Quando comparada a outras formas de cardiopatia dilatada, é a que mais freqüentemente leva à morte súbita, à remodelagem miocárdica e à mais grave falência ventricular (BESTETTI; MUCCILLO, 1997).

A cardiopatia chagásica apresenta caracteristicamente curso evolutivo lento e progressivo, embora às vezes possa ter evolução rápida. A morte súbita eventualmente constitui sua primeira manifestação (CHAGAS; VILLELA, 1922; DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945; LARANJA *et al.*, 1956; PRATA; LOPES; CHAPADEIRO, 1985; 1986; RASSI JR; RASSI; RASSI, 2001). Suas manifestações clínicas variam desde quadros assintomáticos até formas graves, com insuficiência cardíaca, distúrbios do ritmo

cardíaco e fenômenos tromboembólicos (LARANJA, 1949). Em qualquer estágio da doença, pode ocorrer bloqueio átrio-ventricular completo, com síndrome de Stokes-Adams, havendo perigo de ocorrência de morte súbita (PUIGBÓ, 1968). Essa grande variedade de manifestações da cardiopatia chagásica crônica motivou a elaboração de um sistema de classificação baseado em evidências clínicas, radiológicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas (QUADRO 1).

QUADRO 1

Classificação clínica da cardiopatia chagásica crônica (CCC)

Grupo clínico	Características
CCC 1	Assintomático e sem alteração ao exame físico, ECG, Rx de Tórax, esofagograma e enema opaco. Exames mais sensíveis podem detectar anormalidade de variável gravidade.
CCC 2	Assintomático ou em classe funcional NYHA I, sem cardiomegalia, mas alterações menores ao ECG, tais como, baixa voltagem, bloqueio divisional do ramo esquerdo, alterações inespecíficas no ST e onda T.
CCC 3	Ausentes manifestações de ICC ou NYHA II. Sem cardiomegalia, mas com consideráveis alterações ao ECG: bloqueio completo do ramo direito arritmias ventriculares uniformes.
CCC 4	Semelhante ao anterior, todavia, as alterações ao ECG são mais importantes, como: bloqueio completo do ramo direito associado ou não ao hemibloqueio anterior esquerdo, bloqueio completo do ramo esquerdo, onda T invertida mais difusamente, bloqueio átrio-ventricular de segundo grau (Mobitz tipo2) ou total.
CCC 5	Pacientes com manifestações clínicas e radiológicas e, especialmente, com sinais ecocardiográficos de dilatação cardíaca com ou sem insuficiência cardíaca.

ECG: ecocardiograma; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; NYHA - *New York Heart Association*.

Adaptado de Rocha, Ribeiro e Teixeira (2003).

As alterações eletrocardiográficas na tripanossomíase americana despertaram as atenções de diversos pesquisadores desde o estudo inicial de Carlos Chagas, tendo em vista a frequência e intensidade com que se manifestam em sua forma crônica. Observou Chagas

que as arritmias eram a regra na forma crônica cardíaca (CHAGAS, 1909). Assinalou, também, particular importância nos distúrbios de condução e da formação do estímulo, tais como as extra-sístoles atriais e ventriculares, taquicardia, bradicardia e arritmias sinusais. Chagas e Villela (1922) salientaram que as extra-sístoles ventriculares representavam a arritmia mais comum e que a presença de fibrilação atrial denunciava prognóstico ominoso à doença cardíaca. Descreveram, também, os diversos tipos de bloqueios átrio-ventriculares, destacando a grande e inusitada frequência com que ocorriam, desde o bloqueio átrio-ventricular (BAV) de 1º grau - a forma mais comum, precoce, mesmo sem sinais de ICC ou cardiomegalia - até o BAV total, verificado mais frequentemente na doença de Chagas que em qualquer outra cardiopatia (CHAGAS; VILLELA, 1922).

O bloqueio átrio-ventricular do 1º grau constitui um dos distúrbios de condução mais encontrados. Pode ser transitório ou definitivo, persistindo durante toda a evolução da doença. Em estudos realizados por acompanhamento de casos desde a fase aguda, no Centro de Estudos e Profilaxia da Doença de Chagas em Bambuí-MG, constatou-se sua precocidade, observando-o em pessoas já com cinco anos de evolução (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945). O BAV do 2º grau ocorre menos frequentemente, pode se manifestar tanto com fenômeno de Wenckebach ou não. Os bloqueios, do primeiro e segundo grau, podem reduzir o seu intervalo de atraso na condução, após administração de atropina, mas nunca normalizarão, o que demonstra que apesar da influência vagal dependem também de alterações estruturais específicas (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945).

O BAV total é muito frequente, sendo sua incidência (10%) muito maior que em qualquer outra cardiopatia. Já dizia Chagas (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945) ser a CCC, por excelência, a doença do pulso permanentemente lento. Os complexos ventriculares são geralmente alargados, com morfologia de bloqueio completo do ramo direito (BCRD), podendo ser explicada essa associação por real disfunção estrutural do

ramo direito ou pela assincronia na excitação ventricular, conseqüente ao local de origem do estímulo que comanda o ritmo idioventricular. Cabe salientar que, nos casos de BAV total, observa-se freqüentemente variabilidade na freqüência e na morfologia dos complexos ventriculares, traduzindo a instabilidade na localização do foco de excitação idioventricular, os quais, de maneira geral, são índices de mau prognóstico (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945).

Os bloqueios de condução intraventricular são também muito freqüentes, representando o BRD o mais freqüentemente encontrado, associado ou não ao hemibloqueio do ramo esquerdo. A incidência do BRD também não é vista em qualquer outra cardiopatia. Vários estudos em locais epidemiologicamente diferentes encontraram incidência absolutamente menor nas outras formas de miocardiopatia (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945). O bloqueio é, geralmente, permanente, podendo ocasionalmente ser transitório. Em outras cardiopatias observa-se freqüência aproximadamente igual entre o BRD e o bloqueio de ramo esquerdo (BRE), enquanto na CCC há predomínio absoluto do primeiro. A razão para esse fato poderia ser a situação anatômica do ramo direito, com trajeto mais superficial, e divisão mais longa e mais precoce a partir do feixe de His (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945).

O processo de miocardite difusa, com áreas de fibrose reparativa, é responsável pelas ondas Q anormais indicativas de zonas de inatividade elétrica. Os locais de preferência dessas lesões são as paredes septal, inferior e apical. As alterações inespecíficas da repolarização (baixa voltagem de T) ou as alterações tipo isquemia subepicárdica, como as encontradas na doença coronariana, podem, também, ser explicadas pelo processo inflamatório difuso. Por outro lado, apesar da miocardite difusa também poder explicar a baixa voltagem dos complexos QRS, que são infreqüentes, representando 9% das alterações eletrocardiográficas (GUIMARÃES, 1985). Sabe-se que a

presença de áreas eletricamente inativas, associação do HBAE com BCRD, fibrilação atrial, *flutter* atrial e arritmias ventriculares complexas demonstram mais alto risco de morte (GUIMARÃES, 1985).

O estudo radiológico do tórax representa importante instrumento no diagnóstico e acompanhamento dos portadores da miocardiopatia chagásica. Na fase aguda, pode-se observar, principalmente em crianças, cardiomegalia por aumento global das câmaras, sem alterações pleuropulmonares. Na forma crônica cardíaca, os achados observados na radiografia do tórax são semelhantes aos de outras miocardiopatias de modo geral, no que se refere à silhueta cardíaca, ou seja, os sinais não são específicos. É mais comum a observação de cardiomegalia com campos pleuropulmonares normais e circulação pulmonar normal. Todavia, nos pacientes que evoluem com sinais de insuficiência cardíaca congestiva as alterações são as habituais, observando-se cardiomegalia, congestão pulmonar e derrame pleural (FERREIRA, 1985).

Com o surgimento e desenvolvimento da ecocardiografia, grande avanço se conseguiu no estudo da miocardiopatia chagásica, tendo em vista sua praticidade e relativo baixo custo, possibilitando estudos urbanos e principalmente os de campo. As alterações de função segmentar e os aneurismas apicais puderam ser mais bem qualificados. Observou-se tanto disfunção sistólica quanto diastólica como resultado do acometimento miocárdico, além de alterações em sua morfologia geométrica. Muitas vezes, até antes de dilatar o coração assume forma esférica e o miocárdio apical passa por processo de afinamento e deformação antes da formação aneurismática. Essas alterações levam ao aumento das pressões de enchimento e déficit de contratilidade global e segmentar (PATEL *et al.*, 1998). De maneira semelhante às outras formas de miocardiopatia, a ativação integrada do sistema neuro-hormonal atua na instalação e progressão da cardiomiopatia chagásica.

Portanto, faz-se mister discutir os principais mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca, o sistema neuro-hormonal e a ação de seus mediadores.

2.3 Insuficiência cardíaca e seus mecanismos compensatórios

2.3.1 Remodelagem miocárdica

A lesão miocárdica, as sobrecargas de pressão e volume, a isquemia, a inflamação e a ação conjunta das catecolaminas, neuro-hormônios, endotelinas e citocinas promoverão um quadro anatomopatológico descrito como remodelagem cardíaca, definido como um processo celular caracterizado por alterações gênicas, moleculares, bioquímicas e mecânicas, associadas ao aumento da massa ventricular, modificação da geometria, tamanho da cavidade e redução da função contrátil (BRAUNWALD, 2001; COHN, 1989). O coração excêntrico e apto a ejetar o sangue pela aorta torna-se esférico e perde essa capacidade, reduzindo sua eficiência.

2.3.2 Sistema nervoso simpático

Inicialmente, após o início da falência cardíaca, o subenchimento arterial e os barorreceptores sensibilizados pela diminuição do volume sistólico vão estimular o sistema nervoso simpático (SNS) a produzir e liberar catecolaminas, objetivando o aumento da contratilidade miocárdica, da resistência arterial periférica, da frequência cardíaca e da pós-carga, além de promover venoconstrição que aumentará o retorno venoso e a pré-

carga. Esses efeitos tentam fazer com que o coração insuficiente mantenha o seu débito e consiga perfundir os órgãos vitais. O aumento continuado da atividade simpática, entretanto, determinará em longo prazo vários efeitos deletérios ao coração. Na insuficiência cardíaca, o aumento da atividade simpática pode ser demonstrado pela elevação dos níveis séricos da norepinefrina circulante - presente mesmo nos pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos - diretamente relacionados à gravidade e ao prognóstico da doença, independentemente da causa (BRAUNWALD, 2001; COHN *et al.*, 1984; COHN, 1989).

O aumento da atividade simpática provoca vasoconstrição, retenção de sódio e água, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e arginina-vasopressina (AV), além de levar à dessensibilização, despovoamento e deficiência de acoplamento dos receptores betadrenérgicos, com redução da resposta inotrópica positiva (COHN, 1989). A exposição crônica às catecolaminas contribui para a progressão da doença, em virtude dos efeitos tóxicos aos miócitos, como isquemia, favorecimento e provocação de apoptose celular, hipertrofia miocárdica, reparação fibrótica, remodelamento e alteração da atividade elétrica do coração, propiciando o surgimento de arritmias e morte súbita (COHN, 1989).

Nos pacientes chagásicos, além das alterações hemodinâmicas e hormonais descritas (BESTETTI *et al.*, 1995; DAVILA *et al.*, 1995, RIBEIRO *et al.*, 2002), observa-se extensa denervação autonômica, provavelmente por reações inflamatórias e auto-imunes. Machado *et al.* (2000) compararam, por técnicas de coloração básica e de histoquímica, fragmentos de coração de pacientes chagásicos e não-chagásicos. Observaram inflamação, fibrose, denervação simpática e parassimpática mais intensas em chagásicos. Outros estudos descreveram a existência de anticorpo IgG produzido em resposta a um antígeno do *T. cruzi*, que teria a possibilidade de estimular receptores betadrenérgicos 1 e 2, além de receptores muscarínicos provocando ações simpáticas e

parassimpáticas subvertidas, levando ao resultado fisiopatológico de insuficiência contrátil, arritmogenicidade e remodelamento cardíaco. Prova disso é que esses efeitos são prevenidos pelo bloqueio betadrenérgico e colinérgico (BORDA; STERIN-BORDA, 1996). A existência de anticorpos com reatividade dirigida para receptores adrenérgicos β_1 do coração foi confirmada pelas seguintes observações:

- soro de chagásicos e seus anticorpos IgG estimulam a tensão e frequência do átrio isolado;
- esse efeito cronotrópico e inotrópico pode ser bloqueado por antagonistas específicos de receptores β_1 ;
- imunoglobulinas IgG de pacientes chagásicos comportam-se como um β agonista parcial, ativando receptores β adrenérgicos e diminuindo sua reatividade à norepinefrina exógena;
- os mesmos anticorpos interagem com receptores de membrana, levando à estimulação da adenilato-ciclase;
- todos esses efeitos são específicos, visto que foram exercidos pela fração $F(ab')_2$ do anticorpo chagásico IgG.

Essas observações levam a questionar se os betabloqueadores produziram os mesmos efeitos e resultados terapêuticos nos pacientes chagásicos com miocardiopatia (BORDA; STERIN-BORDA, 1996; STERIN-BORDA *et al.*, 1976; 1988).

2.3.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é estimulado pela necessidade de manutenção da circulação arterial, que é determinada pelo débito cardíaco e pela resistência vascular periférica. A renina produzida e secretada pelo aparelho justaglomerular atua sobre o angiotensinogênio produzido no fígado, coração, rins, SNC e parede vascular, convertendo-o em angiotensina I. Esta será transformada em angiotensina II a partir da ação da enzima conversora da angiotensina (ECA) tissular e pulmonar.

Participa também da conversão de angiotensina I em II outro sistema independente da ECA, representado por cinases e cateptases (BRAUNWALD, 2001; COHN, 1989). Como mediador final, a angiotensina II exerce sua ação através dos receptores AT1 e AT2. Os AT1 têm preferência no acoplamento à angiotensina e são os responsáveis pelos efeitos de vasoconstrição, estímulo a fatores de crescimento, hipertrofia, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, redução do fluxo renal, retenção de sódio e água, necrose de miócitos, estímulo ao apoptose, migração de fibroblastos, fibrose e remodelamento ventricular. Por outro lado, os receptores AT2, ao serem estimulados, exercem efeitos contrários aos descritos anteriormente para os receptores AT1 (BRAUNWALD, 2001; SCHRIER; ABRAHAM, 1999).

Além da produção de angiotensina, também haverá síntese e liberação de aldosterona, por estimulação da angiotensina II no córtex adrenal. Também é reconhecida a produção tecidual (coração e vasos) da aldosterona. Esta via não é dependente de angiotensina II, fato confirmado por estudos recentes que relatam que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECAs) só temporariamente impedem a secreção da aldosterona (WEBER, 2001). A aldosterona, por sua ação mineralocorticóide, promove retenção de sódio e água para manutenção do volume vascular efetivo em circulação e

eliminação de potássio e magnésio. Sua ação crônica também leva à hipertrofia miocárdica, necrose de miócitos, migração de fibroblastos, fibrose e, novamente, remodelamento cardíaco (WEBER, 2001).

2.3.4 Sistema arginina-vasopressina (SAV)

A arginina-vasopressina, também conhecida como hormônio antidiurético, encontra-se elevada em pacientes com insuficiência cardíaca (ALMEIDA *et al.*, 2002; SANGHI; URETSKY; SCHWARZ, 2005). Sua síntese e ação são estimuladas pela angiotensina II, por diminuição da função barorreceptora e conseqüente ativação simpática. Age através da interação com receptores V1 e V2 nos tubos coletores, levando à retenção de água livre e sódio, regulação da osmolaridade e ação vasoconstritora (receptores V1) - (SANGHI; URETSKY; SCHWARZ, 2005).

2.3.5 Peptídeos natriuréticos (BNP)

Os peptídeos natriuréticos encontram-se aumentados na insuficiência cardíaca e sua elevação correlaciona-se com a gravidade da doença (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998). A família dos peptídeos natriuréticos é composta pelo peptídeo natriurético atrial (PNA), cerebral (PNC) e do tipo C. Suas ações se fazem nos glomérulos e tubos coletores, determinando vasodilatação da arteríola aferente e vasoconstrição da eferente, além da redução na reabsorção de sódio. Ainda inibem a secreção de renina e aldosterona, contribuindo para a vasodilatação periférica (ALMEIDA, *et al.*, 2002; LEVIN;

GARDNER; SAMSON, 1998). Todavia, com o evoluir da insuficiência cardíaca, observa-se bloqueio das ações desses peptídeos, o que contribui para o declínio da função ventricular, redução da perfusão renal e retenção de sódio e água. Essa “resistência” talvez decorra da diminuição da ação dos peptídeos em seus receptores renais ou do aumento da ação das endopeptidases que fazem o seu metabolismo (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998).

Ribeiro *et al.* (2002) sugeriram que a utilização da dosagem do BNP em pacientes chagásicos constitui método sensível e específico para identificação precoce de disfunção ventricular, visto ter alto valor preditivo negativo.

2.3.6 Endotelinas e disfunção endotelial

O endotélio é reconhecidamente um órgão com função endócrina, sendo também responsável pela síntese de substâncias vasodilatadoras (óxido nítrico e prostaglandinas) e vasoconstritoras (endotelinas). Na insuficiência cardíaca, existe desequilíbrio na relação entre vasoconstritores e vasodilatadores, com predomínio da contração. A disfunção endotelial e os neuro-hormônios circulantes são responsáveis pelo permanente predomínio de vasoconstrição observado na insuficiência cardíaca desde suas fases iniciais. Caracteriza-se a disfunção endotelial por redução à ação vasodilatadora do óxido nítrico, da bradicinina, das prostaglandinas (PGE2 e PGI2) e de fatores natriuréticos. Os neuro-hormônios circulantes estimulam o endotélio a produzir um potente vasoconstritor, a endotelina (ET), peptídeo hormonal representado por três subtipos (ET1, 2 e 3), sendo a primeira (ET1) a mais envolvida na regulação cardiovascular (REMUZZI; BENIGNI, 1993). Atuam através da interação com dois receptores (A e B) e o primeiro

tem comprovada ação na vasoconstrição, proliferação celular, expressão gênica e hipertrofia de miócitos, além de fibrose intersticial (REMUZZI; BENIGNI, 1993). Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam níveis elevados de endotelina 1, o que contribui para seus efeitos hemodinâmicos, como vasoconstrição pulmonar, sistêmica e queda do débito cardíaco (ALMEIDA *et al.*, 2002).

2.3.7 Citocinas e quimiocinas

Desde a década de 90 se reconhece a relação entre vários mediadores inflamatórios - as citocinas - e as doenças cardiovasculares (MANN; YOUNG, 1994). Embora se acreditasse que as citocinas fossem sintetizadas apenas por células do sistema imunológico, sabe-se que todos os tipos de células nucleadas, inclusive os miócitos, as sintetizam. Várias citocinas, como TNF- α , IL-1 e IL-6, elevam-se em resposta a várias formas de lesão miocárdica. Sua ação produz anormalidades no metabolismo miocárdico, inotropismo negativo e remodelamento cardíaco. Além disso, estão implicadas na produção de sintomas, na progressão da doença e aumento na mortalidade por insuficiência cardíaca (MANN; YOUNG, 1994; VASAN *et al.*, 2003).

As quimiocinas são pequenos peptídeos que possuem potente ação quimiotática para diferentes populações de leucócitos, além de produzir efeitos biológicos em várias células, como as endoteliais, fibroblastos e musculares lisas. A superfamília das quimiocinas é subdividida em quatro grupos: CXC, CX₃C, CC e C, de acordo com a posição dos dois primeiros pares de cisteína da cadeia de aminoácidos. Sua ação se inicia por estimulação de receptores G da membrana celular. As quimiocinas *macrophage inflammatory protein-1 α* (MIP1 α), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP1) e

regulated upon activation normal t cell expressed and secreted (RANTES) pertencem à superfamília CC. O papel mais importante das quimiocinas é o recrutamento de leucócitos nas respostas imune e inflamatória. Sua ação é fundamental no controle de infecções, reparo de feridas e na hematopoiese. Todavia, sua ativação continuada, e excessiva, pode resultar em inflamação inapropriada, levando à lesão celular e ao dano tecidual. Evidências cada vez mais numerosas demonstram a relação do sistema imunológico e inflamatório na patogênese da insuficiência cardíaca não chagásica (AUKRUST *et al.*, 1998; 2001) e chagásica (TEIXEIRA; GAZZINELLI; SILVA, 2002).

Monócitos e macrófagos ativados são reconhecidamente importantes na patogênese inflamatória da miocardiopatia chagásica. Além disso, é sabido que os títulos das quimiocinas estão significativamente elevados na cardiomiopatia chagásica (TEIXEIRA; GAZZINELLI; SILVA, 2002), o que leva a questionar qual significado esses peptídeos teriam na patogenia da doença e se haveria mudança em seus títulos com o tratamento da insuficiência cardíaca.

2.3.8 Aspectos gerais e manejo clínico da insuficiência cardíaca.

A insuficiência cardíaca (IC) representa síndrome clínica na qual o coração se torna incapaz de bombear quantidades de sangue necessárias às demandas metabólicas teciduais ou que, para tanto, o faça em ambiente intracavitário de alta pressão. Essa condição em geral decorre de doenças que comprometem o miocárdio, o aparelho valvar, a perfusão tecidual, o sistema de condução ou do pericárdio. Nas últimas décadas, a incidência de IC vem aumentando, apesar dos avanços científicos, tecnológicos e socioeconômicos, tornado-se o principal problema de saúde pública em medicina

cardiovascular. Nos Estados Unidos da América, existem aproximadamente cinco milhões de portadores da doença, com incidência de 10/1000 pessoas acima de 65 anos. No Brasil, as informações epidemiológicas são parcas e, segundo dados do Ministério da Saúde (GEIC, 2002), existem cerca de 6.500 milhões de pacientes com IC e cerca de 240 mil novos casos anualmente.

Segundo a mesma fonte (GEIC, 2002), no ano de 2000 houve cerca de 400 mil internações por IC e a ocorrência de 26 mil óbitos. Além disso, aproximadamente um terço das internações do Sistema Único de Saúde (SUS) por doenças cardíacas se deve à IC (GEIC, 2002). O risco anual de morte é de 5 a 10% para pacientes oligossintomáticos e atinge 30 a 50% naqueles em fases mais avançadas da doença (JESSUP; BROZENA, 2003). Pacientes portadores de IC sintomática têm pior prognóstico que a maioria dos cânceres, com taxa de mortalidade em um ano de aproximadamente 45% (JESSUP; BROZENA, 2003). Todavia, embora IC se equipare ao câncer e supere a síndrome da imunodeficiência adquirida em número de óbitos e no prognóstico, os recursos aplicados na pesquisa de novas terapias não ultrapassam 25% das verbas destinadas à pesquisa oncológica (JESSUP; BROZENA, 2003).

Da primeira metade do século XX até os seus anos 70, abordava-se a insuficiência cardíaca de acordo com os mesmos preceitos indicados por Osler, ou seja, como uma síndrome hemodinâmica. Utilizavam-se como medidas terapêuticas a restrição hídrica e de sal, além de drogas para controle das congestões sistêmica e pulmonar, assim como da falência inotrópica. A interpretação fisiopatológica para as modificações estruturais do miocárdio, como a hipertrofia e a dilatação, era como se elas fossem conseqüências puramente adaptativas às sobrecargas de volume e/ou pressão, pois elas ainda não eram associadas às alterações neuro-hormonais.

Nos anos 70, na insuficiência cardíaca havia níveis elevados de norepinefrina circulante, todavia, acreditava-se que isto ocorresse apenas como mecanismo compensatório. Entretanto, essa observação serviu como lumiar de uma cascata de entendimentos futuros. Nessa época, ocorreu o primeiro grande ensaio clínico terapêutico comparativo entre drogas vasodilatadoras periféricas, prazosin *versus* hidralazina mais nitrato, o estudo *Veterans Heart Failure Trial* (V-HeFT). Hipotetizava-se que a redução na resistência periférica e, assim, a diminuição da tensão na parede ventricular reduziriam as taxas de mortalidade. Portanto, esperava-se que, no grupo do prazosin, no qual se conseguiu mais controle da pressão arterial, os resultados fossem melhores, o que não aconteceu. Em contraste, no grupo da hidralazina mais nitrato, no qual nenhuma ação hipotensora importante ocorrera, a redução na mortalidade foi de 28%. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos em que foram utilizados vasodilatadores periféricos potentes, como minoxidil *versus* placebo, e bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina, verapamil, diltiazem) *versus* placebo que, em verdade, produziram resultados deletérios em relação à função cardíaca e mais altas taxas de mortalidade (COLUCCI *et al.*, 1985; FRANCIOSA *et al.*, 1984; PACKER *et al.*, 1991).

Segundo a mesma hipótese hemodinâmica, foram estudados os resultados do uso de drogas que produzem inotropismo positivo associado à diminuição na resistência vascular periférica (β agonistas) e os inibidores da fosfodiesterase, que aumentam a concentração de AMP cíclico intracelular, com resultados frustrantes. Como exemplo, pode-se citar o estudo *Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation* - PROMISE (PACKER *et al.*, 1991), que avaliou a mortalidade em pacientes em uso de milrinona e foi precocemente interrompido devido ao aumento de 28 e 34% na mortalidade por todas as causas e cardiovascular, respectivamente.

Os ensaios clínicos em que foram usados os iECAs na IC, como V-HeFT I-1986; *Cooperative North Escandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS, 1987); SOLVD (1991); V-HeFT II (1991); *Survival and ventricular enlargement* (SAVE, 1992 *apud* PFEFER *et al.*, 1999); SOLVD II (1992), constataram melhora em sua taxa de mortalidade, na redução de sua progressão e na frequência das internações com melhora na qualidade de vida (QUADRO 2).

O estudo *Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival* (ATLAS, 1999, *apud* PACKER, 1999) analisou, sob os mesmos objetivos, a eficácia dos iECAs (lisinopril) empregados em baixas e altas doses e observou semelhança em seus resultados. Todavia, estudos populacionais epidemiológicos demonstram não haver alteração na taxa de mortalidade na insuficiência cardíaca com o uso dos iECAs. Isso talvez tenha se verificado por falha na manutenção de regimes terapêuticos e dificuldade de acesso às drogas e de conseguir-se a regularidade e otimização obtida pelos ensaios clínicos citados (JESSUP; BROZENA, 2003)).

Nos anos 90, os betabloqueadores, drogas consideradas proscritas no tratamento da insuficiência cardíaca, ressurgem como opção terapêutica por atuarem modulando a resposta neuro-hormonal. Os estudos US *Carvedilol Heart Failure Study* (*apud* COLUCCI, 1996), *Cardiac insufficiency bisoprolol study* (CIBIS II, 1999), *Metoprolol randomised intervention trial in congestive heart failure* (MERIT-HF, 2001), *Carvedilol prospective randomized cumulative survival study* (COPERNICUS, 2001 *apud* PACKER *et al.*, 2001) e *Carvedilol or metoprolol european trial* (COMET, 2003, *apud* POOLE-WILSON *et al.*, 2003) confirmaram e sustentaram a indicação dos betabloqueadores (carvedilol, metoprolol e bisoprolol) como drogas fundamentais no tratamento da insuficiência cardíaca.

QUADRO 2

Estudos de mais relevância sobre o uso do iECA na ICC

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADO	REDUÇÃO EM MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS
V-HeFT I – 1986 N=642	prospectivo e randomizado – prazosin x nitrato + hidralazina	nitrato + hidralazina melhora qualidade devida e aumenta a sobrevida	28%
CONSENSUS I – 1987 N=253	prospectivo e randomizado NYHA IV	maleato de enalapril aumenta a sobrevida comparada com placebo	27%
SOLVD 1 – 1991 N=2569	prospectivo e randomizado – enalapril x placebo	maleato de enalapril aumenta a sobrevida comparada com placebo	16%
V-HeFT II – 1991 N=804	prospectivo e randomizado- nitrato + hidralazina x enalapril	maleato de enalapril aumenta a sobrevida comparada com hidralazina + nitrato	28%
SAVE – 1992 N=2231	prospectivo e randomizado- Captopril x Placebo	captopril melhor que placebo	19%
SOLVD 2 – 1992 N= 4228	prospectivo e randomizado - enalapril x placebo	maleato de enalapril aumenta a sobrevida comparada com placebo	29%
RALES – 1999 N=1663	prospectivo e randomizado – espironolactona x placebo	espironolactona melhor que placebo	35%

Randomized aldactone evaluation study (RALES).

A aldosterona, que apresenta níveis 20 vezes mais altos que o normal na insuficiência cardíaca, pode provocar fibrose e remodelamento miocárdico. Representa importante mecanismo responsável na atualidade pela fisiopatologia da insuficiência cardíaca (PITT *et al.*, 1999; WARD; ANDERSON, 2001; WEBER, 2001). Os estudos recentes demonstram que os iECAs impedem temporariamente a secreção da aldosterona (WARD; ANDERSON, 2001). Por isso, a espironolactona, que age por inibição competitiva da aldosterona, representa agente terapêutico essencial e básico da IC. Essa

hipótese é corroborada pelos estudos RALES – 1999 (*apud* PITT *et al.*, 1999) e o EPHESUS - 2003 (PITT *et al.*, 2003).

De posse de todos os conhecimentos fisiopatológicos atuais e dos resultados dos grandes ensaios clínicos relacionados ao manejo clínico de pacientes com insuficiência cardíaca, recomenda-se em todas as classes funcionais o uso de medidas comportamentais, como restrição hidrossalina, atividade física supervisionada, uso de iECA, em todas as classes funcionais; o emprego de diuréticos em caso de sinais de congestão hídrica, como ganho de peso, edemas periféricos, hepatomegalia dolorosa e refluxo hepatojugular; de digitálicos para pacientes sintomáticos ou com ritmo de fibrilação atrial com resposta ventricular elevada, mesmo que assintomáticos; antagonistas da aldosterona para pacientes sintomáticos classe funcional III e IV e betabloqueadores (carvedilol, bisoprolol e metoprolol) para as classes funcionais II, III e IV (HUNT *et al.*, 2005).

2.3.9 Manejo clínico da insuficiência cardíaca chagásica

A despeito da importância epidemiológica, clínica e socioeconômica da cardiopatia chagásica crônica em nosso meio, as definições de conduta clínica referentes aos cuidados dos pacientes com essa condição habitualmente derivam da transposição de conhecimentos adquiridos no estudo de outras cardiopatias, partindo-se do pressuposto da similaridade fisiopatológica entre elas (BRASIL, 2005).

Estudos dirigidos a esses pacientes são poucos, com pequenas amostras ou foram aplicados em animais de experimentação. Roberti *et.al.* (1992) investigaram um grupo de 17 pacientes chagásicos em classe funcional IV, em uso de digoxina e furosemida, divididos em dois subgrupos: um recebeu captopril até a dose de 150mg/dia e

o outro placebo. No grupo tratado com captopril, a concentração urinária de catecolaminas, a frequência cardíaca e a incidência de arritmias foram menores e a atividade da renina maior, em comparação com o grupo placebo.

Em outro estudo, Leon, Wang e Engman (2003) avaliaram a intensidade da miocardite aguda em ratos infectados por *T. cruzi* e tratados com captopril na dose de 5mg/L. Observaram que a intensidade de inflamação, necrose e fibrose era significativamente menor no grupo tratado, além do aumento do tempo médio de vida.

Khoury *et al.* (1996) verificaram a resposta imediata ao tratamento de chagásicos com enalapril e digoxina, concluindo ser eficaz no seu controle neuro-hormonal (KHOURY *et al.*, 1996). Freitas *et al.* (1999) avaliaram os efeitos dos betabloqueadores sobre a FEVE e o remodelamento (FREITAS *et al.*, 1999). Davila *et al.* (2002) acompanharam um grupo de nove pacientes com miocardiopatia chagásica dilatada, classe funcional III e IV, observando melhora das condições clínicas na FE ($p < 0,01$) e no diâmetro do ventrículo em sístole (VES) - ($p < 0,04$) após a administração de metoprolol (50mg/dia) associado à terapia com digitálicos, diuréticos e iECA (DAVILA *et al.*, 2002).

No estudo *acordes trial investigators* (ACORDES), o carvedilol foi utilizado em um grupo de chagásicos e contribuiu para melhora da FEVE demonstrando ainda ser seguro e eficaz. (ALBUQUERQUE *et al.*, 2003).

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, entretanto, pouco tem sido realçado em função das suas peculiaridades (BRASIL, 2005).

3 OBJETIVOS

“Somos aprendizes de uma arte
na qual ninguém se torna mestre.”

Ernest Hemingway (1898-1961).

3.1 Objetivo geral

Avaliar as respostas clínicas, da qualidade de vida (SF36), ecocardiográficas, radiológicas, imunopatogênica, neuro-hormonal e inflamatória de pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC), após otimização terapêutica com enalapril e espironolactona (inibição do SRAA) e após adição de carvedilol.

3.2 Objetivos específicos

Antes e após tratamento clínico otimizado com inibidores do SRAA e após adição do carvedilol ou placebo, analisar:

- A evolução clínica, por meio de avaliações seriadas e da utilização da escala para análise da existência de sinais de descompensação da ICC (score de Framingham).
- Os parâmetros de qualidade de vida, a partir do questionário SF36 e classe funcional (NYHA).
- As diferenças clínicas, hemodinâmicas, neuro-hormonais e inflamatórias entre aqueles com função sistólica do ventrículo esquerdo preservada ou não, pré-otimização.
- As alterações telerradiológicas do tórax.
- A função sistólica do ventrículo esquerdo, pela ecodoplercardiografia bidimensional transtorácica, por medidas comparativas da FE, dos diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo (VES e VED) e de seus volumes sistólico e diastólico finais (VSFVE e VDFVE).
- A função sistodiastólica do ventrículo esquerdo, pelo índice de Tei.

- O comportamento neuro-hormonal, pela análise do peptídeo cerebral natriurético (BNP).
- O comportamento das quimiocinas CC: MIP1 α , MCP1, RANTES.
- O comportamento dos anticorpos anti-receptores adrenérgicos β 1 e anti-receptores muscarínicos M2.
- A eficácia, a tolerabilidade e a segurança dos esquemas terapêuticos atualmente preconizados para manejo clínico da insuficiência cardíaca em pacientes com cardiomiopatia chagásica.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Caracterização do estudo

Este é um ensaio clínico terapêutico randomizado e prospectivo, dividido em duas fases distintas (FIG. 1) iniciadas após a seleção e orientação dos seus participantes, selecionados consecutivamente em meio aos pacientes do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM). O estudo foi detalhadamente esclarecido aos pacientes selecionados e os que concordaram em dele participar o fizeram por intermédio de consentimento formal (APÊNDICE A). Nessa ocasião, foram coletadas amostras para a realização de exames laboratoriais e determinação da exclusão ou não dos pacientes, constituídos por:

- Hemograma e atividade de protrombina.
- Glicemia de jejum e, se necessário, após, 75g de dextrosol.
- Dosagem sérica de: sódio, potássio, cálcio, magnésio, uréia e creatinina, íons Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} .
- Hormônio estimulante da tireóide (TSH) basal e tiroxina livre (T_4L).
- ECG basal em repouso.
- Provas de função hepática - transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), fosfatase alcalina e atividade de protrombina.
- Telerradiografia de tórax em pósterio-anterior e perfil.

A primeira fase, denominada inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA), consistiu da otimização terapêutica das dosagens do maleato de enalapril e da espironolactona. O período de otimização, acompanhamento e observação

foi de quatro meses, tempo escolhido de acordo com a preconização e adoção pelo estudo SOLVD (SOLVD, 1993), e outro para avaliação dos parâmetros ecocardiográficos.

Todos os pacientes foram otimizados ao tratamento denominado “convencional”, que consistiu no uso de inibidor da iECA, o maleato de enalapril, em doses progressivas até alcançar 20mg/duas vezes ao dia, conforme a tolerância. A dose inicial foi de 5mg a cada 12 horas, dobrada a cada sete dias, de acordo com a tolerância, medida principalmente pelo efeito nos níveis pressórico, nas posições em decúbito dorsal, sentada e em ortostatismo, que produzissem sintomas importantes, até se atingir a dose de 20mg duas vezes ao dia - *BID* (recomendada pelo *Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in Adult*) - (HUNT; GIBBONS; ANTMAN, 2001) e II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca (GEIC, 2002).

Em caso de intolerância ao uso de iECA, como tosse ou angioedema, o maleato de enalapril foi substituído pelo losartan, um inibidor específico do receptor da angiotensina (AT1) na dose de 50 a 100mg/dia. Nos casos em que ocorreu hipotensão sintomática, a dose do enalapril ou losartan foi reduzida àquela em que a sintomatologia não ocorresse. Além dos iECAs e dos inibidores específicos de AT1, foi utilizada a espironolactona na dose de 25mg/dia, conforme recomendado pelo estudo RALES (PITT *et al.*, 1999). A medicação foi suspensa quando ocorreu hiperpotassemia ($> 6\text{mEq/L}$), não se tentando doses inferiores devido ao risco, tendo em vista a gravidade da maioria dos pacientes. Na primeira e na quarta semanas após o início da associação terapêutica, todos os pacientes foram submetidos à dosagem sérica de potássio para se avaliar o risco de hiperpotassemia. A espironolactona foi utilizada em todos que não apresentavam contra-indicação a seu uso.

Na segunda fase, denominada carvedilol/placebo, os pacientes foram divididos randomicamente, de forma cega, em dois grupos: carvedilol e placebo. A randomização foi feita por sorteio de um envelope que continha a designação placebo ou carvedilol. Após o sorteio desses envelopes, os quais ainda lacrados, eles foram encaminhados ao farmacêutico responsável pela preparação das caixas contendo as medicações, que foram, então, identificadas até o final do estudo apenas pelo nome do paciente.

O medicamento ativo (carvedilol) foi fornecido sob a forma de doação pelo Laboratório Baldacci e a formulação placebo foi feita, em similaridade ao comprimido de carvedilol (Baldacci), nos laboratórios da Fundação Ezequiel Dias (FUNED). A dose inicial de ambos os grupos foi de 3,125mg duas vezes ao dia, duplicada a cada 15 dias até 25mg e 50mg, a cada 12 horas de intervalo para pacientes com menos ou mais de 85kg, respectivamente. O tratamento foi mantido até completar-se a duração de quatro meses a partir da dose inicial, quando se fez nova avaliação clínica, laboratorial, eletrocardiográfica, ecocardiográfica e radiológica semelhante àquela feita na fase anterior. Foram considerados critérios para interrupção na progressão das doses piora dos sinais e sintomas congestivos, como ganho de peso, aumento nas crepitações e da dispnéia ou sibilância torácica. A dosagem mantida a seguir foi aquela incapaz de provocar sintomas.

Em ambas as fases outros medicamentos foram utilizados objetivando a melhor otimização e performance clínica de cada paciente. Foram utilizados furosemida, hidroclorotiazida, amiodarona ou digoxina conforme a necessidade, respeitando-se suas indicações e contra-indicações. Durante a otimização e o incremento das doses dos medicamentos, em ambas as fases deste estudo todos pacientes foram examinados semanalmente até se atingir a dose desejada ou tolerada.

No início e ao término de cada fase, todo o grupo foi submetido às seguintes avaliações:

- Clínica.
- Hemograma, glicemia, sódio, potássio, cálcio e magnésio, uréia e creatinina.
- ECG basal em repouso.
- Telerradiografia de tórax em pósterio-anterior e perfil.
- Ecodoplercardiografia transtorácica.
- Aplicação do questionário de qualidade de vida (SF 36) e classe funcional (NYHA).
- Coleta e armazenamento de amostras de sangue para dosagem dos anticorpos anti-receptores adrenérgicos $\beta 1$ (Anti $\beta 1$ -ARAb) e anti-receptores muscarínicos M2 (AntiM2RAb), quimiocinas (MCP1, MIP1 α e RANTES) e do neuro-hormônio peptídeo natriurético cerebral (BNP).

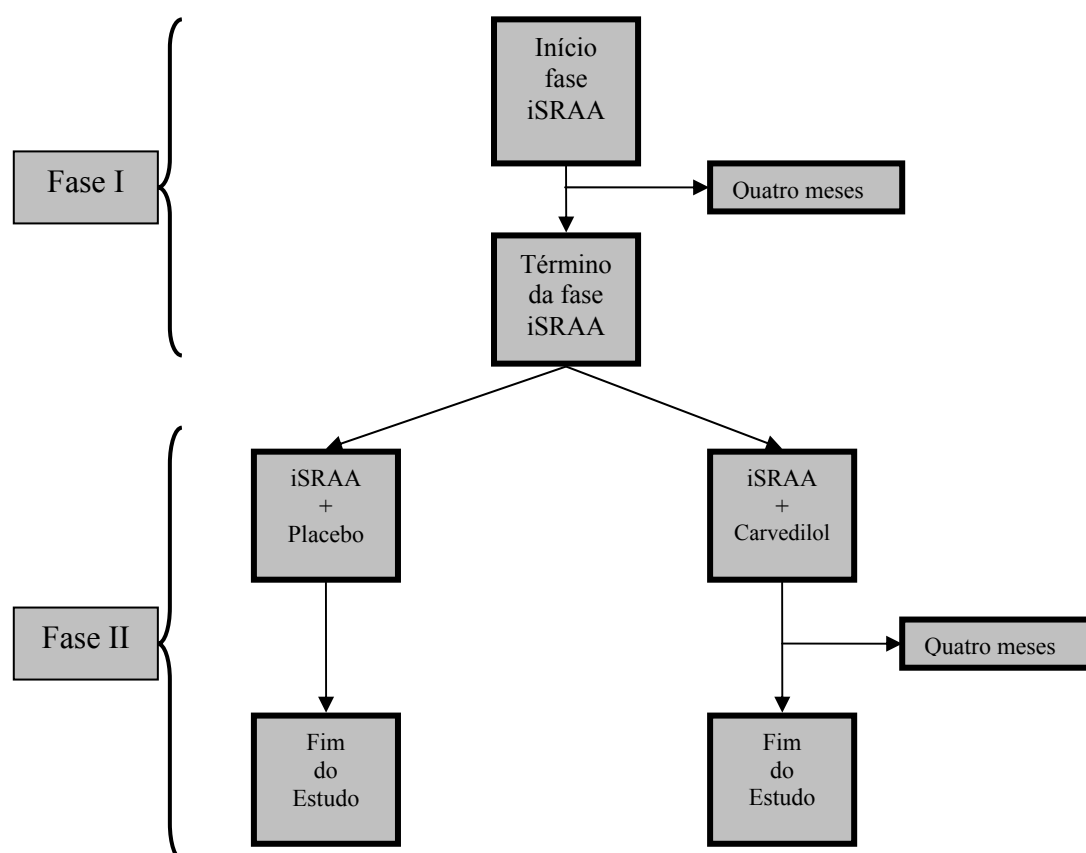


FIGURA 1 – Delineamento do estudo.

4.2 Pacientes

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os portadores de doença de Chagas cadastrados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas, com sorologia positiva em pelo menos dois dos seguintes exames: hemaglutinação, imunofluorescência indireta, testes imunoenzimáticos *enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA); com cardiopatia chagásica crônica caracterizada por VED>55mm ou VED/ASC $\geq 2,7\text{cm/m}^2$ e pelo menos um dos seguintes critérios: FEVE<55% (Simpson modificado) e déficit de função contrátil segmentar ou global.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas todas as pessoas portadoras de outras cardiopatias primárias ou secundárias a outras doenças, sugeridas a partir da história clínica, como doença reumática, doença cardíaca isquêmica, doença cardiovascular congênita, doenças do pericárdio, diabetes *mellitus*, doença cardiovascular hipertensiva, insuficiência hepática, insuficiência renal, doenças tireoidianas, doença pulmonar obstrutiva crônica, anemia significativa, gravidez ou alcoolismo crônico.

O diabetes *mellitus* foi definido e diagnosticado pelos critérios da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e *American Diabetes Association* (glicemia de jejum $\geq 126\text{mg\%}$ em duas medidas em datas diferentes ou glicemia de jejum entre 110 e

125mg% e após 75g de dextrosol > 200 mg% em duas ocasiões consecutivas) - (DIAS; RESENDE; SOARES, 2001).

A doença cardiovascular hipertensiva sistêmica foi caracterizada pela presença de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg após repouso de 15 minutos em decúbito dorsal, em duas ocasiões intercaladas por sete dias e aferidas pelo mesmo examinador.

A insuficiência hepática foi diagnosticada por dados obtidos na história clínica, exame físico, como ginecomastia, eritema palmar, teleangiectasias, hipogonadismo e alteração persistente da atividade de protrombina, excluídas as dificuldades de absorção da vitamina K.

A insuficiência renal foi definida pela creatinina sérica $\geq 1,8$ mg%.

A disfunção tireoidiana foi estabelecida por níveis séricos de TSH e T4L, medidos por duas vezes, associados ou não a sinais e sintomas de hipertireoidismo ou hipotireoidismo.

A doença pulmonar obstrutiva crônica foi determinada pela história clínica e telerradiografia do tórax e, se necessário, por teste de função pulmonar e gasometria arterial.

Alcoolismo crônico foi definido como consumo médio semanal acima de 420g de etanol (média diária acima de 60g de etanol) - (SKINNER *et al.*, 1984).

A síndrome de anemia significativa foi classificada arbitrariamente como nível sérico de hemoglobina < 10 g% para ambos os sexos, tendo em vista que as necessidades metabólicas abaixo desse valor poderiam ser confundidas com sinais e sintomas de IC.

A gravidez foi considerada por critérios laboratoriais estabelecidos (dosagem do hormônio betagonadotrofina corônico - β HCG).

Foram excluídos, ainda, todos os pacientes com qualquer doença sistêmica significativa, crônica ou aguda capaz de interferir potencialmente nos resultados de provas específicas - como na resposta inflamatória - e todos os que não concordaram em assinar o consentimento livre autorizado.

4.3 Métodos

4.3.1 Avaliação clínica

Todos os participantes foram submetidos à avaliação clínica (CHIZNER, 2002) por um observador, constituída da anamnese e exame físico pormenorizados, à procura de manifestações de insuficiência cardíaca (APÊNDICE B). O estado nutricional foi avaliado principalmente pela perda de massa magra e história recente de emagrecimento, descrito como roupas habituais largas.

A hipervolemia foi identificada pelo edema nos membros inferiores, região sacral ou generalizado, ou pela existência de hiponatremia (sódio sérico inferior a 136mEq/L) na ausência de outra explicação, como insuficiências hepática, renal, supra-renal ou tireoideana (ADROGUÉ; MADIAS, 2000). Os edemas foram classificados em cruces, de acordo com sua intensidade (+/++++ até os tornozelos, ++/++++ até os joelhos, +++/++++ até a raiz da coxa, ++++/++++ generalizado – anasarca).

As veias do pescoço foram avaliadas na intensidade de sua turgência, observando-se as jugulares externas. A jugular externa direita foi escolhida por sua comunicação direta com as câmaras direitas do coração. Por meio de uma régua graduada colocada perpendicularmente ao ângulo de Louis, com a parte dorsal do pescoço do

paciente a 45° com o plano da cama e, paralelamente, a uma linha imaginária tangente ao seu queixo, verificaram-se as pulsações ou distensão das veias cervicais. No ponto mais alto das pulsações ou da distensão das veias jugulares, traçou-se uma linha perpendicular à referida régua, sendo o ponto de cruzamento entre ambas o valor estimado da pressão venosa. Valores até 4,0cm foram considerados normais, ou seja, sem ingurgitamento jugular. Essa variável foi classificada de forma categórica conforme sua existência ou não.

A inspeção do tórax foi feita com o paciente em decúbito dorsal com o tronco ligeiramente elevado a 30° em relação ao plano horizontal, objetivando-se identificar assimetria torácica anterior, o *ictus cordis*, a existência de impulsão sistólica ou batimento epigástrico. O *ictus cordis* foi classificado conforme sua posição, extensão e duração no período sistólico. Normalmente, o batimento apical encontra-se entre o quarto e o quinto espaços intercostais à direita da linha hemiclavicular esquerda e sua percepção termina na primeira metade da sístole. O *ictus cordis* pode não ser visível nem palpável, principalmente nos brevilíneos, nos portadores de deformidades torácicas ou de diâmetro ântero-posterior aumentado e nos que possuem mais panículo adiposo. A sua área geralmente corresponde a 2cm de diâmetro e quanto sua posição foi considerada desviada caso estivesse à esquerda da linha hemiclavicular esquerda. O *ictus* anormal pode estar ou não desviado para a esquerda e sua duração ultrapassa 2/3 da sístole, significando sobrecarga de volume e ou pressão, ocasionando hipertrofia e/ou dilatação.

A pressão arterial foi aferida por esfigmomanômetro da marca *Tycos* (Lifetime Certified) e estetoscópio *Littmann Cardiology II* com o paciente em decúbito dorsal, assentado e em ortostatismo. Respeitou-se o intervalo de três minutos entre as medidas nas diversas posições e foi considerada pressão sistólica a que correspondia ao primeiro som de Korotkoff e diastólica o desaparecimento do último som.

Na ausculta cardíaca procurou-se a presença de bulhas acessórias (B3 e B4) e sopros ejetivos, regurgitativos ou de enchimento com o paciente deitado, a zero grau, em decúbito dorsal e semidecúbito lateral esquerdo, segundo a classificação de Levine. Buscou-se a identificação de atrito pericárdico e sopro diastólico.

Foram aplicados os critérios de Framingham (MACKEE *et al.*, 1971) com o objetivo de aumentar a acurácia, reprodutibilidade e confiabilidade do diagnóstico da insuficiência cardíaca. Esses critérios foram subdivididos em sinais maiores e menores, caracterizando o diagnóstico como definitivo, provável ou questionável. O diagnóstico definitivo foi marcado por dois sinais maiores ou um maior e dois menores durante a avaliação clínica. O sinal ou sintoma não pôde ser atribuído a qualquer outra condição. Foi considerado provável quando o médico examinador teve a certeza do diagnóstico de ICC, com listagem incompleta dos sinais; e questionável se os sinais encontrados pudessem ser atribuídos a outras condições clínicas. A esses sinais maiores e menores atribuíram-se os valores um e meio, respectivamente, o que transformou a variável em ordinal. Considerou-se dessa escala o somatório maior ou igual a dois como diagnóstico definitivo de IC (QUADRO 3).

QUADRO 3

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

<u>Sinais Maiores</u>
Ortopnéia ou dispnéia paroxística noturna
Ingurgitamento jugular
Crepitações 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
<u>Sinais Menores</u>
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
<u>Sinal Maior ou Menor</u>
Perda de mais de 4,5kg em cinco dias ao tratamento para ICC, sem outra explicação (considerar maior, caso contrário menor!)

O aparelho respiratório foi examinado e observado com o paciente em posição sentada. Na ausculta pulmonar verificaram-se a presença e localização (terço inferior, médio e/ou superior) das crepitações. Procurou-se pela existência de sinais que sugerissem a ocorrência de derrame no espaço pleural, como diminuição do murmúrio vesicular respiratório e do frêmito tóraco-vocal, 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 em relação ao rebordo costal direito, se suas bordas eram finas ou rombas, se sua superfície era lisa e se era doloroso à palpação. Pesquisou-se também a ocorrência de refluxo hepatojugular através de leve compressão do hipocôndrio direito, sem provocar dor ou cócega, para não provocar manobra de Valsalva, por cerca de 30 a 60 segundos.

Enquanto isso, investigava-se a ocorrência de ingurgitamento jugular persistente, por tempo equivalente ao anterior, durante a compressão e após a descompressão, significando disfunção ventricular direita e ou esquerda.

Em pacientes com função cardiovascular normal, o ingurgitamento jugular inicial foi seguido por rápida normalização, visto que o ventrículo direito rapidamente se ajustou ao aumento do retorno venoso. Caso contrário, a distensão das veias jugulares persistiu por tempo igual a 30 a 60 segundos, demonstrando dificuldade do ventrículo direito ou do esquerdo em acomodar o aumento no retorno venoso.

Além dessas manobras, também se pesquisou a existência de outras massas ou visceromegalias intra-abdominais e de sinais ou sintomas compatíveis com constipação intestinal - caracterizada por hábito intestinal superior a cinco dias. Procurou-se, ainda, verificar o funcionamento regular do intestino e a necessidade da utilização de catárticos ou, ainda, a presença de dor ou desconforto defecatório.

4.3.2 Avaliação do grupo em relação à FEVE, se preservada ou não

Os pacientes foram divididos e analisados em dois grupos: um com FEVE preservada ($> 45\%$) e outro não preservada ($\leq 45\%$). Foram avaliados quanto às características clínicas, laboratoriais, eletrocardiográficas, telerradiológicas, ecocardiográficas, neuro-hormonais, inflamatórias e quanto ao nível dos anticorpos anti-receptores adrenérgicos $\beta 1$ e muscarínicos M2. Definiu-se anemia pelos critérios da *World Health Organization* (WHO) - hemoglobina $< 13 \text{ g\%}$ para os homens e $12 \text{ g\%}$ para as mulheres; e insuficiência renal se o clearance de createnina calculado fosse menor que 60 mL/min (COCKCROFT; GAULT, 1976).

4.3.3 Avaliação da qualidade de vida (Questionário SF 36)

O tratamento de uma pessoa e sua doença tem por princípio melhorar sua capacidade de vida, tanto sob aspectos físicos quanto psicossociais. Deve, portanto, minimizar ou reverter sofrimentos, sem deteriorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Os questionários para avaliação da qualidade de vida sob esses paradigmas representam fortes instrumentos para o acompanhamento de pacientes com doenças crônico-degenerativas, como cardiovasculares (doença coronariana e a insuficiência cardíaca), neurológicas, ortopédicas. Podem ser utilizados adicionalmente na avaliação da resposta a determinado esquema terapêutico.

As abordagens terapêuticas atuais visam não somente às interações fármaco-biológicas, como também àquelas relacionadas às atividades de vida do indivíduo, como seu relacionamento interpessoal e estado emocional. A doença de Chagas, pelo seu caráter estigmatizante e limitante, mesmo nos pacientes sem acometimento orgânico funcional importante, transforma de forma importante o seu modo de viver. Muitos modificam suas vidas baseados em conceito da incurabilidade e risco de morte, por eles sabidos ser de forma súbita. Esses questionários, portanto, podem avaliar o impacto da doença, dos seus sintomas e do tratamento na vida dessas pessoas.

Os questionários para avaliação da qualidade de vida podem ser genéricos ou específicos quanto ao objetivo a ser avaliado. O SF 36 (*The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* – ANEXO A), já validado para nosso idioma e cultura, foi criado com a finalidade de ser um questionário genérico de avaliação de saúde, de fácil administração e compreensão. Questionário multidimensional corresponde a 36 itens auto-aplicáveis englobando oito escalas ou componentes (domínios), que necessitam de aproximadamente 15 minutos para serem respondidos. Os domínios abordados pelo SF36

são divididos em dois grupos: físicos (capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral) e psicossociais (vitalidade, aspectos sociais, saúde mental e aspectos emocionais) - (WARE, 2000). Esses domínios relacionam-se à capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (quatro itens), dor (dois itens), estado geral de saúde (cinco itens), vitalidade (quatro itens), aspectos sociais (dois itens), aspectos emocionais (três itens), saúde mental (cinco itens) e mais um que indaga comparativamente as condições de saúde atual e a de um ano atrás.

Versões abreviadas, o SF 8, o SF 12 e o SF 20 também são muito utilizados, necessitando de menos tempo para serem completados (THOMPSON; YU, 2003). Todos os questionários foram aplicados por meio de entrevistas, em sessões individuais, por apenas um entrevistador. Para análise de seus resultados, é dado um escore para cada questão que posteriormente são transformados numa escala de zero a 100, zero correspondendo ao pior estado de saúde e 100 ao melhor

4.3.4 Avaliação eletrocardiográfica

O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações foi realizado em eletrocardiógrafo marca Hewlett Packard, modelo 1504. 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 *Crîtérios de diagnóstico eletrocardiografico en la cardiopatia chagasica cronica* (ARGENTINA, 1985) , modificados apenas quanto aos critérios de sobrecarga ventricular esquerda, para o que foi adotado o sistema de pontuação de Romhilt-Estes (ROMHILT; ESTES, 1968).

4.3.5 Estudo radiológico do tórax

Foram realizados nas posições pósterio-anterior e perfil e analisados por dois radiologistas independentes de forma cega, em relação à dosagem da medicação em uso e aos resultados da avaliação clínica. Os exames radiológicos foram feitos no dia do exame ecocardiográfico, por técnico em radiologia, supervisionado por um único residente em radiologia. A análise das radiografias foi feita por critérios preestabelecidos (APÊNDICE B).

O pedículo vascular foi avaliado em relação à espessura, que se relaciona ao volume sanguíneo sistêmico. Obteve-se, assim, a impressão dos analisadores de pedículo normal, diminuído ou aumentado e também, se possível, mediu-se a veia ázigos (MILNE *et al.*, 1984; 1985; PISTOLESI *et al.*, 1984).

O volume pulmonar foi representado pela medida da borda inferior da segunda costela até o ponto mais alto da hemicúpula diafragmática (MILNE *et al.*, 1984; PISTOLESI *et al.*, 1984).

O hilo pulmonar foi analisado quanto ao tamanho, densidade e borramento das margens. A distribuição de fluxo foi definida como normal, equalizada ou invertida (MILNE *et al.*, 1984; PISTOLESI *et al.*, 1984).

A quantidade inferida de sangue pulmonar foi verificada além do espessamento da parede dos brônquios com valores de + a ++++. As linhas septais foram avaliadas da mesma maneira demonstrada anteriormente; e as fissuras quanto à sua visualização e seu espessamento. Os examinadores avaliaram a presença ou não de edema e sua distribuição central ou periférica e em que lobo estaria localizado (lobo superior, médio ou inferior),

anotando-se a presença de broncograma aéreo e sua localização. Esses critérios foram definidos por Milne *et al.* (1985) e revistos por Thomason *et al.* (1998) e a partir deles foi definido como cardiomegalia o índice cardiorácico (ICT) maior que 0,50.

4.3.6 Ecodopplercardiografia transtorácica

O estudo ecocardiográfico consistiu no emprego do modo-M, bidimensional, doppler a cores, pulsado, contínuo e tecidual em aparelho ATL Philips HDI 5000. Em todos os selecionados foram utilizados transdutores de 2,5 e 3,0 MHz.

- Modo M

Os estudos pelo modo M foram guiados pela imagem bidimensional. Todas as medidas foram realizadas conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) - (SAHN *et al.*, 1978).

- Bidimensional

Foram obtidos cortes padronizados, paraesternal, longitudinal e transversal, além dos cortes apicais em duas, três, quatro e cinco câmaras. Foram feitos cortes intermediários, quando necessário.

Os ventrículos foram analisados qualitativa e quantitativamente, conforme as recomendações da ASE (SCHILLER *et al.*, 1989). Foram descritos a morfologia das câmaras cardíacas, textura miocárdica, contratilidade das paredes e possíveis achados de

trombos e aneurisma. A contratilidade segmentar foi avaliada através do espessamento endocárdico e motilidade das paredes, definindo-se as alterações conforme a observação de hipocinesia, acinesia, discinesia ou aneurisma. A análise quantitativa baseou-se nas medidas dos volumes diastólicos e sistólicos finais do ventrículo esquerdo, obtidas pelos cortes apicais de quatro e duas câmaras. Devido ao freqüente achado de alteração segmentar contrátil, notadamente da parede posterior, o cálculo da FEVE foi realizado empregando-se o método de Simpson modificado.

- Doppler

A análise pelo doppler se fez utilizando-se suas modalidades pulsado e contínuo, em cores e tecidual. Além de todas as medidas convencionais de todos os fluxos valvares, enfoque especial foi dado à análise dos fluxos mitral e da veia pulmonar com vistas ao estudo abrangente da função diastólica do VE (RAKOWSKI *et al.*, 1996). Realizaram-se as medidas do fluxo mitral utilizando-se o doppler pulsado, com volume de amostra medindo 2mm, colocado nas pontas dos folhetos valvares em diástole, atentando para o registro simultâneo dos estalidos de abertura valvar. Efetuaram-se as medidas dos intervalos de relaxamento isovolumétrico, velocidades máximas das ondas E e A, tempo de duração da onda A e tempo de desaceleração da onda E. As medidas do fluxo da veia pulmonar foram realizadas colocando-se o volume de amostra do doppler pulsado, com medida de 2mm, no nível da veia pulmonar superior direita (ou outra, se mais facilmente identificável), introduzido em 1 a 2cm além de sua desembocadura no átrio esquerdo. As medidas realizadas foram dos picos de velocidades das ondas sistólica e diastólica, da integral de velocidade-tempo, de cada onda, cálculo da fração do componente sistólico, medida da velocidade de pico do reverso atrial e de seu tempo de duração. Calculou-se a

diferença de tempo entre o registro do reverso atrial do fluxo da veia pulmonar e da onda A mitral. Nos paciente portadores de fibrilação atrial, taquicardia importante ou regurgitação mitral além de moderada, não se avaliou a função diastólica pelos parâmetros do fluxo mitral e da veia pulmonar.

- Índice de Tei

O índice de desempenho miocárdico, ou índice de Tei (TEI *et al.*, 1995), é a soma dos períodos de contratação isovolumétrica (TCI) e de relaxamento isovolumétrico (TRI), dividido pelo tempo de ejeção (TE), incorporando num só valor as funções sistólica e diastólica. A disfunção sistólica resulta em prolongamento do tempo de contração isovolumétrica e encurtamento do tempo de ejeção. O tempo de relaxamento isovolumétrico é prolongado pela alteração do relaxamento ocasionado pela disfunção diastólica (TEI *et al.*, 1997).

O índice de desempenho miocárdico ventricular esquerdo, também obtido por meio da técnica do doppler, vem sendo considerado excelente estimativa simultânea do grau de disfunção sistólica e diastólica, permitindo estratificar a gravidade da insuficiência cardíaca (TEI *et al.*, 1997). Da mesma forma, a aferição do índice de desempenho miocárdico ventricular direito gradua a intensidade da disfunção sistólica e diastólica do ventrículo direito (TEI *et al.*, 1996).

O índice de Tei foi medido pela média de três mensurações dos intervalos de tempo, que foram obtidos a partir das imagens do doppler pulsado do fluxo mitral, com as amostras posicionadas na ponta dos folhetos e na via de saída do ventrículo esquerdo, com posicionamento imediatamente anterior à válvula aórtica. O intervalo “a”, que corresponde ao fim da onda “A” e ao início da onda “E” do fluxo mitral, é a soma do TCI, do TE e do

TRI. O intervalo “b” é o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo. A soma do TCI e do TRI foi conseguida subtraindo-se “b” de “a” (FIG. 2).

$$\text{Índice de Tei} = (\text{TCI} + \text{TRI}) / \text{TE} = a - b / b$$

Apesar de ter-se utilizado o doppler nas avaliações da função diastólica de todos os pacientes, tanto quanto possível, pelo fato de alguns pacientes possuírem marcapasso ou apresentarem arritmias, somente se analisou estatisticamente o índice de Tei.

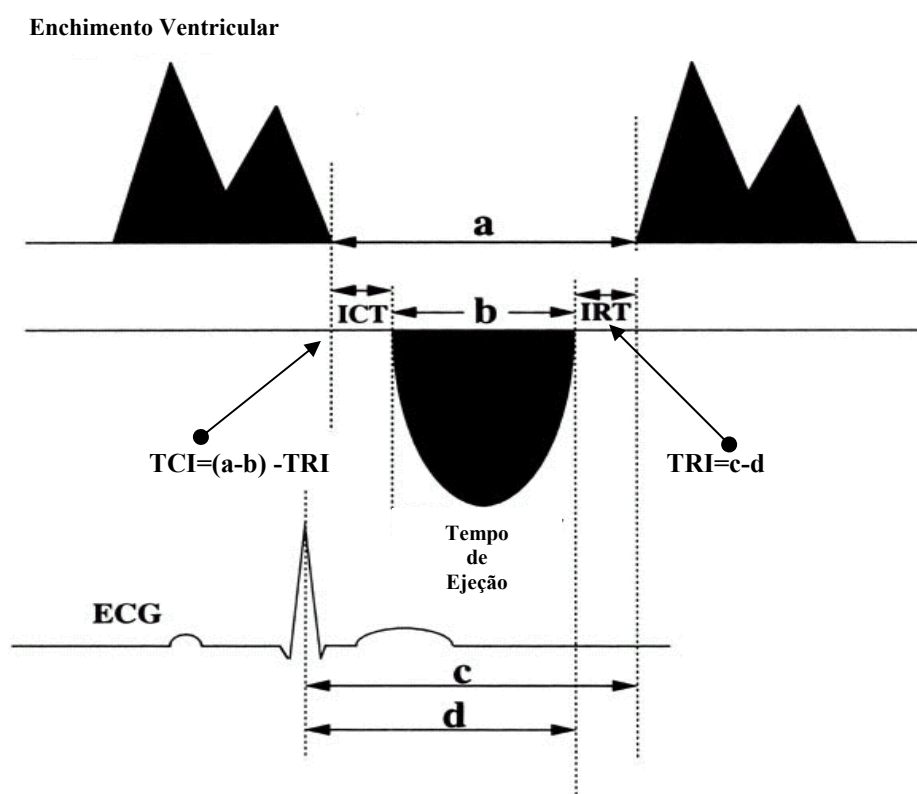


FIGURA 2 – Índice de Tei.

4.3.7 Métodos bioquímicos e sorológicos complementares

Foram realizados no Laboratório Central do HC-UFMG e não constituíram custos adicionais para os pacientes selecionados nem para a instituição, pois faziam parte da rotina básica de avaliação, condução e otimização desses pacientes.

A avaliação laboratorial realizada no Laboratório Central do HC-UFMG constou de: hemograma, atividade de protrombina, glicemia de jejum e, se necessário, após 75g de dextrosol, ionograma (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}), TSH basal e T4 livre, uréia e creatinina plasmáticas, TGO, TGP e fosfatase alcalina.

4.3.8 Avaliação da resposta neuro-hormonal (dosagem de peptídeo natriurético cerebral - BNP) e da resposta inflamatória (quimiocinas)

Os níveis circulantes do BNP, das quimiocinas MIP1 α , MCP1 e RANTES foram coletadas e medidas de acordo com as seguintes orientações: as amostras para análise do BNP foram colocadas em tubos gelados contendo inibidores de protease ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e PMSF 10^{-5}M e Pepstatin A, $0,5 \times 10^{-5}\text{M}$ (*Sigma Chemical Co.*, St Louis, USA). Após centrifugação a 1500xg por 15min a 4°C, o plasma foi separado e estocado a -80°C. O BNP foi medido por meio de um *kit* de radioimunoensaio altamente sensível e livre de extração (Peninsula/Bachem Laboratories, San Carlos, USA).

Os níveis séricos das quimiocinas (MIP1 α , MCP1 e RANTES) foram coletados em tubos contendo EDTA e centrifugados a 1600xg por 15min a 0°C, sendo a seguir adicionados 500KIUmL de aprotinina e estocados a -20°C. Ambas foram quantificadas por ensaio ELISA (R&D Systems).

Todas as mensurações foram feitas em duplicata e simultaneamente.

4.3.9 Análise dos anticorpos anti-receptores (anti β 1-ARAb) adrenérgico β 1 e anti-receptores muscarínicos M2 (antiM2RAb)

As amostras de soro foram obtidas por punção venosa convencional, centrifugadas e estocadas a -80°C até que os ensaios (ELISA) para anti β 1-ARAb e antiM2RAb pudessem ser feitos. O método Elisa foi realizado pelo revestimento de placas de microlitro (*High binding, Corning Inc., Corning, NY, USA*) com $2\mu\text{g}$ de peptídeo sintético (*Sigma-Genosys, The Woodlands, TX, USA*) correspondente ao receptor de acetilcolina M₂ humano e12 (₁₆₈V-R-T-V-E-D-G-E-C-Y-I-Q-F-F-S-N-A-A-V-T-F-G-T-A-I₁₉₂) ou ao receptor adrenérgico β ₁ humano (₁₉₇H-W-W-R-A-E-S-D-E-A-R-R-C-Y-N-D-P-K-C-C-D-F-V-T-N₂₂₁) em tampão carbonato-bicarbonato (50 mmol/l, pH 9,6) e incubados durante a noite a 4°C . Posteriormente, os poços foram saturados com PBS + 5% (v/v) de soro fetal bovino (FBS) e + 0,1% (v/v) solução *Tween* 20 (PBS–FBS–T) por duas horas à temperatura ambiente.

Diluíram-se as amostras de soro para 1:800 em solução de PBS + FBS – T incubando-as por duas horas a 37°C . Os anticorpos humanos IgG antiIgG (H + L) (1:5000 em PBS–FBS–T) foram posteriormente colocados para reagir por uma hora a 37°C . Os anticorpos ligados foram detectados com um conjugado de solução de $1\mu\text{g/ml}$ de peroxidase (*Streptavidin-Horseradish*) em PBS-T-FBS (1:5000) e incubados sob proteção da luz à temperatura ambiente por 30 minutos. A TMB (3,3',5,5-tetrametil benzidina) foi usada como substrato para a peroxidase. O desenvolvimento de cor foi medido como absorbância a 450nm. Todos os reagentes usados no método ELISA foram adquiridos a partir de *Zymed* (San Francisco, CA, USA). Os anticorpos anti β 1-ARAb e antiM2RAb

analisados com ODs (deslocamentos ópticos) maiores que zero foram considerados positivos, visto não haver ainda um ponto de corte estabelecido.

4.4 Análise estatística (SOARES; SIQUEIRA, 2001).

4.4.1 Cálculo do tamanho amostral

Tomou-se como base para o cálculo do tamanho amostral o trabalho de Davila *et al.* (2002), que estudaram um grupo de nove pacientes com miocardiopatia chagásica dilatada, classe funcional III e IV, verificando melhora no estado clínico, na FEVE e no VED após a administração de metoprolol associado à terapia com digitálicos, diuréticos e iECA (DAVILA *et al.*, 2002).

Calculou-se o tamanho amostral pelo programa *Power and Sample*, para o qual foi usado um índice de diferença positiva entre as etapas e os grupos estudados de pelo menos 5% na FE, presumindo-se significância estatística de 0,05% (erro alfa > 5%) e erro β menor que 20% (poder do teste). O tamanho amostral foi de 32 pacientes. Pressupondo-se, entretanto, perda amostral de aproximadamente 15%, optou-se por selecionar 42, todos do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Serviço Especial de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG.

As análises e armazenamento dos dados foram feitos em programa SPSS versão 10.

4.4.2 Seleção das variáveis

4.4.2.1 Definições das variáveis

- Variáveis explicativas (independentes)

Foram categorizadas em: situação sorológica; idade; sexo; cor; peso; altura; área de superfície corporal; frequência de pulso; pressão arterial sistólica; pressão arterial diastólica; relato de palpitação, síncope ou pré-síncope, dor torácica típica ou atípica, disfagia ou constipação; presença de: terceira ou quarta bulhas e sopro cardíaco regurgitativo ou ejetivo, ingurgitamento jugular, hepatomegalia e refluxo hepatojugular.

- Variáveis-resposta (dependentes)

Foram categorizadas em FEVE, VED, VSFVE e VDFVE respectivamente, índice de Tei, evolução clínica e escore de Framingham para ICC, questionários de qualidade de vida e classe funcional e resultados eletrocardiográficos (PR, QRS, QTC), radiológicos (ICT, diâmetros da artéria pulmonar direita). A escala para caracterização de ICC e a classe funcional foram estabelecidas como variáveis ordinais.

4.4.2.2 Metodologia estatística utilizada

As variáveis contínuas foram apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão ou como mediana e intervalo interquartilico, conforme apresentassem distribuição normal ou não. As categóricas foram apresentadas como proporções e percentuais. Foi utilizado o teste T de Student para as variáveis contínuas e pareadas, com distribuição normal e *Wilcoxon Signed Rank Sum* quando pareadas, mas não normais.

Essa estratégia de análise foi utilizada nas fases I do estudo e na II, quando se analisou separadamente cada grupo. Quando analisadas independentemente, ou seja, não pareadas, como quando se analisou as diferenças entre o tratamento com carvedilol e placebo, adotou-se o teste T de Mann Whitney, respectivamente, se distribuídas de forma normal ou não. O teste de McNemar foi empregado para as variáveis categóricas pareadas e o teste de Qui-quadrado para as independentes. O escore de ICC e a classe funcional (NYHA), variáveis ordinais, foram analisados por teste não paramétrico para amostras pareadas (teste de *Wilcoxon Signed Rank Sum*). O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$).

4.5 Normatização técnica e busca da bibliografia

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

Na revisão bibliográfica, foi usado como base o PUBMED, preferindo-se os textos de mais representatividade e sem se estabelecer limite de tempo nas buscas. As palavras-chave foram: insuficiência cardíaca, doença de Chagas, carvedilol e doença de Chagas, enalapril e doença de Chagas, resposta neuro-hormonal e inflamatória, BNP, quimiocinas em português e inglês. Os textos de Carlos Chagas foram encontrados no endereço eletrônico <http://www.prossiga.br/chagas/>

4.6 Considerações éticas

Foram utilizadas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996, para salvaguardar os direitos e o bem-estar das pessoas estudadas. Os exames propostos só foram realizados após obtenção do consentimento, por escrito, das pessoas que aceitaram participar voluntariamente do estudo (APÊNDICE A). Durante a realização dos procedimentos clínicos e propedêuticos, foram tomadas todas as medidas possíveis e recomendadas para redução de qualquer desconforto inerente a essas medidas. Ao término da avaliação, todos os participantes do estudo receberam os resultados dos exames realizados, assim como as recomendações médicas e encaminhamentos médico-trabalhistas apropriados a cada caso, mantendo-se o tratamento médico pelo tempo necessário.

Havendo vantagem na utilização das drogas e esquemas terapêuticos em estudo, será feita proposição de adoção dessas medidas e de dispensação regular da medicação pelo Sistema Único de Saúde, mantenedor do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas, do SEDT/DIP-HC-UFMG.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP sob o número identificatório ETIC 359/04 (ANEXO B).

5 RESULTADOS

“Foi ao boticário e pediu franqueza”.

–Franqueza mesmo, mesmo, seu Cassiano? O senhor...

Bem, se isso incha de tarde e não incha de tarde nos olhos,
mas só nas pernas, é mau sinal...

–P’ra morrer logo?

Assim sem ser ligeiro... Lá para o São João do ano que vem...

Mas já indo empiorando um pouco, aí por volta do Natal...

–Bom, está direito. Saúde é de Deus, seu Raymundo...

–P’ra nós todos, seu Cassiano, se Deus quiser ajuda!...”

João Guimarães Rosa

Duelo – Sagarana –

5.1 Características gerais e evolutivas do grupo selecionado

Foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão, 42 pacientes, aos quais, a partir de maio de 2003, aplicou-se o protocolo terapêutico, como explicitado na seção de casuística e métodos. Durante a primeira etapa de exames clínicos, laboratoriais, radiológicos e ecocardiográficos, seis pacientes foram excluídos, cinco por não apresentarem os critérios de seleção para dilatação do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma e um por hipotireoidismo clínico e laboratorial.

Permaneceram 36 indivíduos, número muito arriscado para a realização de um estudo prospectivo, tendo em vista que o cálculo amostral indicava a necessidade de 32. Em junho de 2003, fez-se a seleção de mais seis, a partir dos mesmos critérios anteriormente utilizados. Em razão disso, ocorreu a existência de duas datas de início da pesquisa, a primeira em 31 de maio de 2003 e a segunda em seis de julho do mesmo ano. A partir dessas datas, todos foram atendidos individualmente, a princípio semanalmente, até se conseguir a otimização terapêutica protocolada.

Os atendimentos foram, posteriormente, espaçados a intervalos quinzenais e até mensais, conforme tolerassem o regime terapêutico instituído. Durante o período de acompanhamento, em nenhum dos selecionados diagnosticou-se qualquer co-morbidade incluída nos critérios de exclusão. O tempo médio de observação dos pacientes, desde a data inicial da otimização da dosagem de maleato de enalapril, foi de 119 ($\pm 14,5$) dias - aproximadamente quatro meses (3,9 meses) - levando-se em conta as duas datas referidas para o início deste trabalho. Na fase II, a partir da data de início do carvedilol ou placebo, o tempo médio de observação foi de 130 (± 15) dias.

Dos 42 pacientes inicialmente recrutados, 39 completaram a fase I do estudo, durante a qual foram perdidos três por motivos diversos. A primeira perda ocorreu em final

de julho de 2003, quando o indivíduo identificado pelo número de ordem 17 apresentou morte súbita durante condições habituais de sua vida. A segunda perda ocorreu em agosto de 2003, quando, durante teste de caminhada de seis minutos, o paciente com número de ordem cinco apresentou taquicardia ventricular sustentada, sendo atendido e internado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC - UFMG). Durante o atendimento de urgência, observou-se a recuperação espontânea no ritmo sinusal. Foi tratado com implante de marcapasso definitivo e aumento da dosagem de amiodarona de 300 para 600mg por dia, além do carvedilol, motivo pelo qual foi retirado da pesquisa. A terceira perda ocorreu em outubro de 2003, pelo fato de o paciente com número de ordem 23 ter se ausentado da última etapa de exames por estar internado em Diamantina (MG) com diagnóstico de orquite aguda.

Outro paciente número de ordem 39 foi acometido por acidente vascular cerebral isquêmico em 17/08/2003, o que ocasionou hemiplegia espástica em dimídio direito. Por esse motivo, foram perdidos seus dados relacionados à avaliação da classe funcional, todavia não foi excluído das outras avaliações. O paciente identificado pelo número de ordem 45, em agosto de 2003 (05/08/2003) precisou de internação no HC-UFMG por período de cinco dias por descompensação cardíaca. Nessa época, as dosagens de enalapril foram reduzidas até 10mg duas vezes ao dia, sendo intensificado o tratamento com diuréticos e digoxina, além do estabelecimento do uso de dobutamina. Como ele desenvolveu bradicardia sintomática em decorrência do tratamento com digoxina, foi implantado marcapasso definitivo. Recebeu alta após 18 dias em uso da medicação nas dosagens protocoladas, exceto espironolactona, por ter apresentado hiperpotassemia (mais de 6mEq/L). Outro paciente, identificado pelo número de ordem um, foi internado no HC – UFMG, em 25/08/2003, para tratamento cirúrgico de apendicite aguda, não ocasionando dificuldade em seu seguimento durante a pesquisa (FIG. 2).

Na etapa seguinte, fase II (carvedilol/placebo), ocorreram três perdas de acompanhamento, sendo duas no grupo placebo e uma no grupo carvedilol. A primeira se deu dias após a randomização dos grupos. O paciente de número de ordem 45, sorteado para o grupo placebo, faleceu em decorrência de insuficiência cardíaca refratária depois de longo período de internação em Centro de Terapia Intensiva. A segunda, também no grupo placebo, verificou-se após um mês da randomização, quando o paciente número de ordem 44 relatou intolerância incapacitante à nova medicação utilizada.

Em meados do segundo mês de observação da fase II, registrou-se a terceira e última perda, quando uma paciente do grupo carvedilol, número de ordem 41, morreu subitamente durante o sono (FIG. 3). No último dia de exames dessa fase, o indivíduo com número de ordem 10 (grupo placebo) queixou-se de piora clínica importante que vinha ocorrendo há uma semana, mudando de classe funcional I para IV. Diagnosticou-se bloqueio átrio-ventricular total, sendo então encaminhado para implante de marcapasso definitivo.

Portanto, durante a fase I, três pacientes necessitaram de internação por motivos cardiovasculares (um por taquicardia ventricular sustentada, outro por acidente vascular cerebral e outro por descompensação da ICC), ou seja, 7,14% (3/42), além da ocorrência de um óbito (2,38% - 1/42) por morte súbita. Na fase II, houve apenas uma internação, que culminou no óbito por ICC refratária, e outra ao final do estudo para implante de marcapasso 2/39 (5,13%).

As características demográficas, clínicas, radiológicas, ecocardiográficas, neuro-hormonais e inflamatórias podem ser encontradas na TAB. 1. A idade média era de 47,81 anos, 30 masculinos e 12 femininos, 21 brancos, 13 pardos e oito negros (TAB. 1).

Quando se iniciou o estudo, 78,6% dos pacientes estavam em uso de enalapril, 11,9% de captopril e 4,8% de losartan. A dose de enalapril mediana (intervalo

interquartílico) foi de 10mg/dia (10), captopril 25mg/dia (25) e losartan 50mg/dia. A espironolactona era prescrita para 36,5%, a furosemida para 24,3%, digoxina para 19,5%, amiodarona para 56,0% e hidroclorotiazida para 4,8% dos 42 pacientes (TAB. 1).

Ao término da fase I, atingiu-se a dosagem de 40mg/dia para o enalapril em 97,4% dos pacientes e em 94,9% utilizou-se espironolactona na dose de 25mg/dia. Apenas um participante não fez uso de maleato de enalapril em decorrência de tosse, não se observando, no grupo estudado, outros efeitos adversos atribuíveis aos iECAs. Em duas pessoas precisou-se suspender a espironolactona por hiperpotassemia (4,8%, 2/42); em outros dois observou-se ginecomastia (4,8%, 2/42) e um queixou-se de mástalgia (2,8%, 1/42).

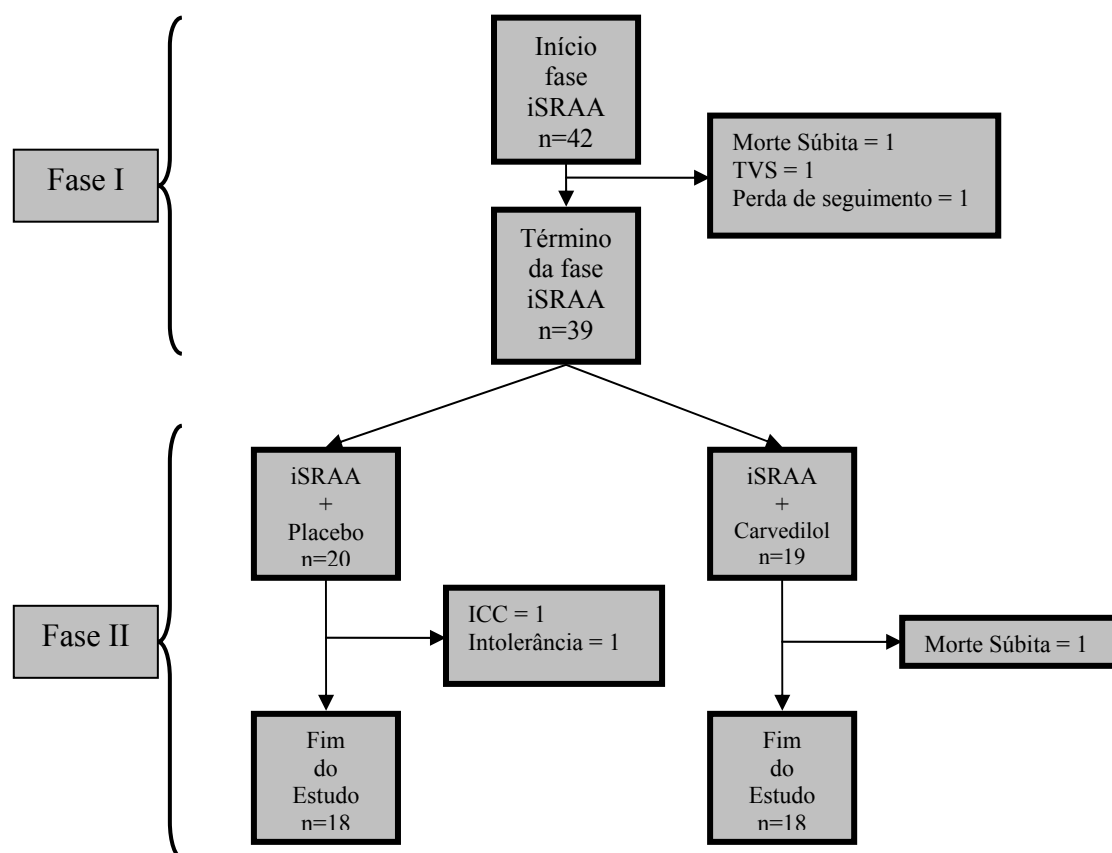


FIGURA 3 - Evolução do estudo.

TABELA 1
Características gerais da amostra

Variável	Valor
Número	42
Idade (anos)	47,81 ± 10,41
Sexo M/F	30/12
Branços	21 (51,2%)
Negros	8 (19,5%)
Pardos	13 (29,3%)
NYHA I	21 (51,2%)
NYHA II	14 (31,7%)
NYHA III	7 (17,1%)
FC*	63±14
QRS≥120mseg	25 (59,5%)
Score Framingham**	2,0 (1,0-3,5)
PAS Decúbito dorsal**	114 (105 – 120)
PAS Ortostatismo**	105 (95 – 120)
PAD Decúbito dorsal**	75 (70 – 80)
PAD Ortostatismo **	70 (60 – 78)
Creatinina**	1,0 (0,9 – 1,2)
Uréia*	31,9 ± 9,1
Sódio **	140,5 (138 – 142)
Potássio *	4,4 ± 0,3
Índice cardiotorácico*	0,53 ± 0,06
Diâmetro da artéria pulmonar direita**	12 (12 - 15)
Distribuição vascular pulmonar normal	8/42 (19,0%)
Distribuição vascular pulmonar balanceada	12/42 (28,6%)
Distribuição vascular pulmonar invertida	22/42 (52,4%)
DAE* (mm)	39,5 ± 7,1
VED** (mm)	61 (56 – 67)
VED/ASC*	37,1 ± 5,9
VES* (mm)	50,8 ± 9,8
FEVE* (%)	43,2 ± 14,5
VDFVE** ml	146,0 (126,0 - 190,5)
VSFVE** ml	75,0 (58,0 - 111,5)
iMassa** g/cm2	146,1 ± 39,8
Índice de TEI*	0,79 ± 0,30
BNP** pg/ml	111,5 (22,7 - 299,1)
MIP1α** pg/ml	126,5(102,9 - 154,0)
MCP1** pg/ml	112,1(84,6 -194,7)
RANTES** pg/ml	5466,7(2780,2 - 10210,7)
Anti β1 – ARAb	0,38 ± 0,62
Anti-M2RAb	1,10 ± 0,93
IECA	37/42 (90,5%)
AT1 ant	2/42 (4,8%)
Espironolactona	15/42 (36,5%)
Digoxina	8/42 (19,5%)
Furosemina	10/42 (24,3%)
Hidroclorotiazida	2/42 (4,8%)
Amiodarona	23/42 (56,0%)
Warfarin	4/42 (9,5%)

5.2 Características do grupo com relação à função sistólica do ventrículo esquerdo

O grupo selecionado foi dividido entre aqueles com função sistólica preservada ($FEVE > 45\%$; $n=22$) ou não ($FEVE \leq 45\%$; $n=20$). Entre eles não se observou diferença entre idade ou sexo, mas sim entre as raças. Na análise da qualidade de vida, o escore total (somatório dos domínios físicos e psicossociais) e os domínios físicos foram significativamente piores entre os pacientes com função sistólica não preservada. Os domínios psicossociais não mostraram diferença significativa (TAB.2).

Verificou-se que a FEVE correlacionou-se positivamente com o escore total e domínios físicos, os psicossociais demonstraram tendência. A correlação foi inversa entre FEVE e o escore de Framingham, classe funcional, frequência cardíaca, nível sérico de hemoglobina, uréia, mas não com a creatinina e com clearance de creatinina. O nível sérico de hemoglobina correlacionou-se positivamente com o clearance de creatinina ($r=0.456$, $p=0.002$) e com o BNP ($r= -0.452$, $p=0,003$).

Entre os marcadores de remodelagem miocárdica (diâmetro do átrio esquerdo - DAE, VED VES, volumes sistólico ou diastólico do VE e índice de massa miocárdica, índice de Tei), também foi observada correlação inversa. O BNP e o MCP1 correlacionaram-se inversamente com a FEVE (TAB. 3). As diferenças entre os grupos denotaram que aqueles com função sistólica não preservada exibiram evidências marcantes de remodelagem miocárdica e resposta neuro-hormonal alterada (TAB. 4).

Na avaliação eletrocardiográfica, registrou-se diferença na frequência cardíaca com maior prevalência de bradicardia nos pacientes com função preservada. As extrasístolas ventriculares foram mais observadas naqueles com $FEVE < 45\%$. O intervalo PR foi significativamente maior nos pacientes com função sistólica não preservada, não se observando diferença nos intervalos QRS ou QTC. O ICT, o diâmetro da artéria pulmonar

direita e a prevalência de padrão de distribuição vascular pulmonar foram maiores nos pacientes com FEVE < 45% (TAB. 4).

Não foram constatadas diferenças ou correlação entre os outros marcadores de resposta inflamatória nos níveis séricos dos anticorpos anti-receptores adrenérgicos ou muscarínicos e na prevalência de anemia (TAB. 3 e 4). As correlações entre a FEVE e as diversas variáveis podem ser analisadas a partir dos GRAF. 1 a 16.

TABELA 2

Correlação entre a FEVE e a qualidade de vida

Domínios	FEVE		p valor
	FEVE ≤ 45%	FEVE > 45%	
	Mediana (Intervalo Interquartilico)	Mediana (Intervalo Interquartilico)	
Escore Total**	404,1 (40,90)	570 (284,6)	0,026
Físicos**	155,9 (96,75)	260 (190,5)	0,021
Psicossociais**	207,95 (188,425)	305,8 (150,55)	0,073

** Mediana (percentil 25-75)

TABELA 3

Correlação entre a FEVE e parâmetros clínicos, ecocardiográficos e bioquímicos

Variáveis	Índice de Correlação (r)	p Valor
Clínicas e Laboratoriais		
Escore de Framingham	-0,549	0,0001
NYHA	-0,452	0,002
SF 36 Escore total	0,373	0,021
SF36 Domínios físicos	0,385	0,017
SF36 Domínios psicossociais	0,321	0,050
Frequência cardíaca	-0,609	0,0002
Pressão sistólica em supina	0,236	0,132
Pressão diastólica em ortostatismo	0,062	0,699
Hemoglobina	0,601	0,0002
Creatinina	-0,223	0,155
Uréia	-0,329	0,033
Clearance creatinina calculado	-0,542	0,0002
Radiológica		
Índice cardiotorácico	-0,445	0,003
Ecocardiográfica		
Diâmetro átrio esq.	-0,562	0,0001
Diâmetro diastólico do VE	-0,717	0,0007
LV diâmetro sistólico do VE	-0,850	0,0008
Volume diastólico do VE	-0,606	0,0002
Volume sistólico do VE	-0,869	0,0009
Índice de massa do VE	-0,699	0,0009
Índice de Tei do VE	-0,702	0,0001
Neuro-hormonal e Inflamatória		
BNP**	-0,740	0,0009
MCP1	-0,413	0,019
MIPI1 α **	-0,141	0,405
RANTES	-0,066	0,696
Anti-Receptores		
Anti β 1-ARAb	0,218	0,170
AntiM2RAb	0,159	0,322

Os GRÁF. 1 a 16 mostram a correlação da FEVE com variáveis clínicas, ecocardiográficas, neuro-hormonais e inflamatórias, distribuídas, respectivamente, em cada um deles:

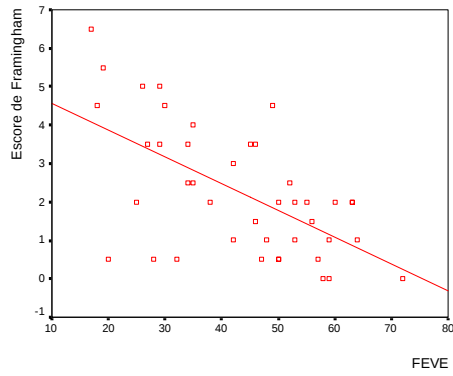


Gráfico 1 - Escore de Framingham.

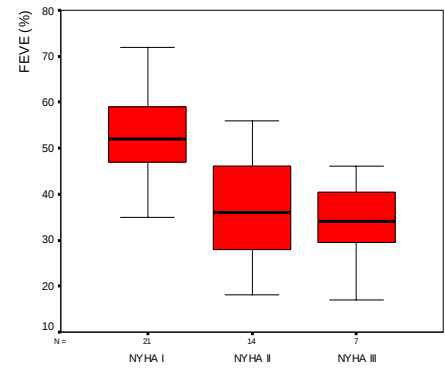


Gráfico 2 - Classe funcional NYHA.

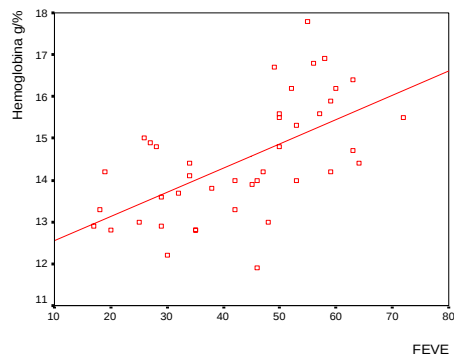


Gráfico 3 - Hemoglobina.

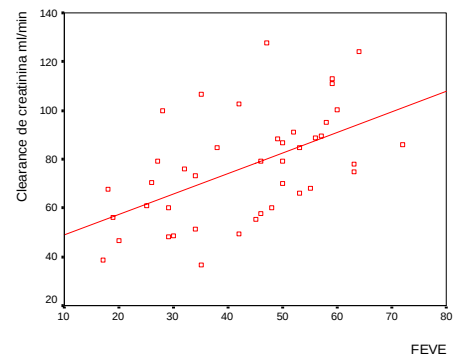


Gráfico 4 - Clearance de creatinina.

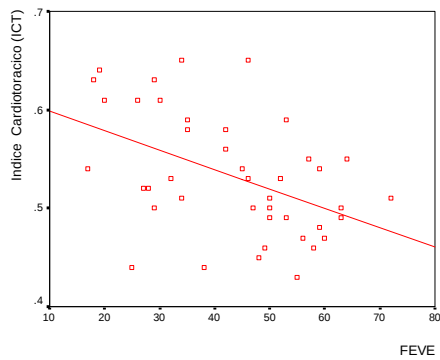


Gráfico 5 - Índice cardiotorácico.

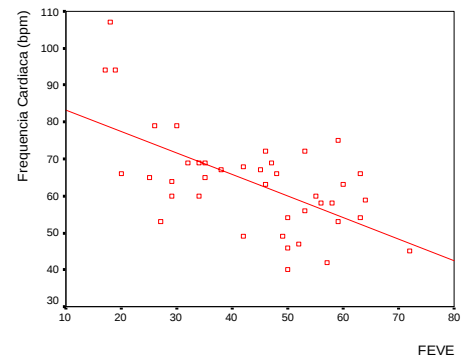


Gráfico 6 - Frequência cardíaca.

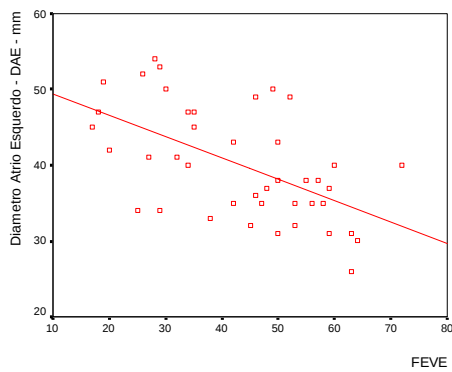


Gráfico 7 - DAE (mm).

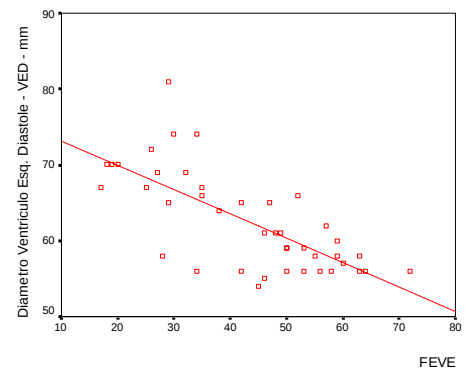


Gráfico 8 - VED (mm).

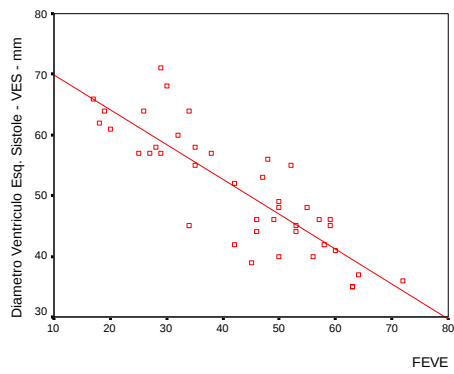


Gráfico 9 - VES (mm).

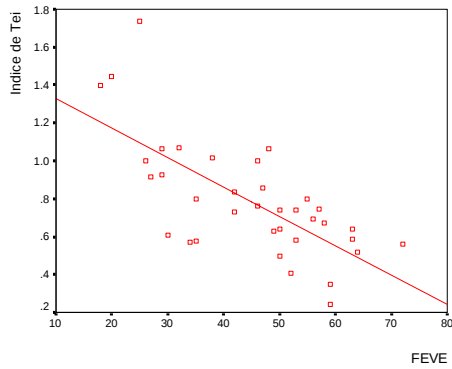


Gráfico 11 - Índice de Tei.

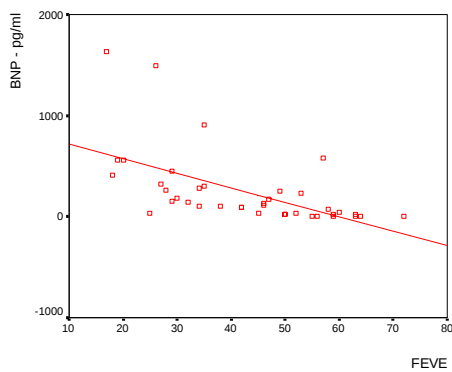


Gráfico 13 - BNP (pg/ml).

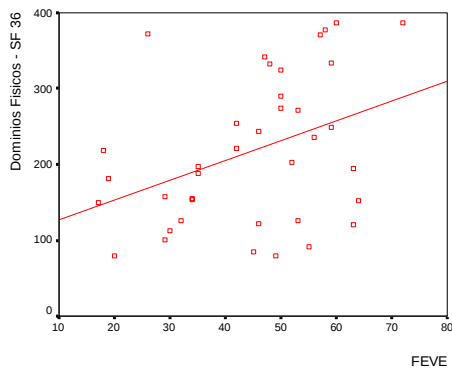


Gráfico 15 - Domínios físicos SF36.

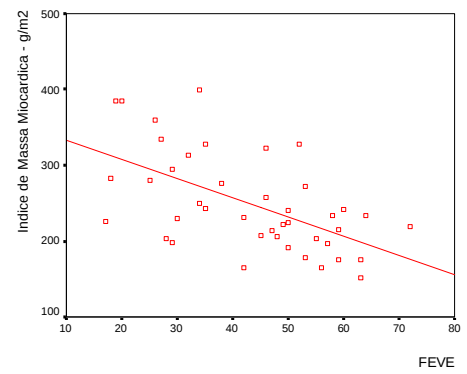


Gráfico 10 - Índice de massa miocárdica VE.

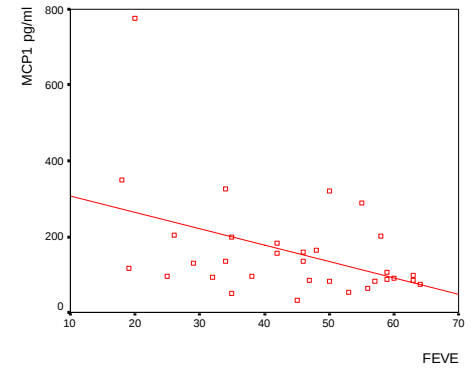


Gráfico 12 - MCP1 (pg/ml).

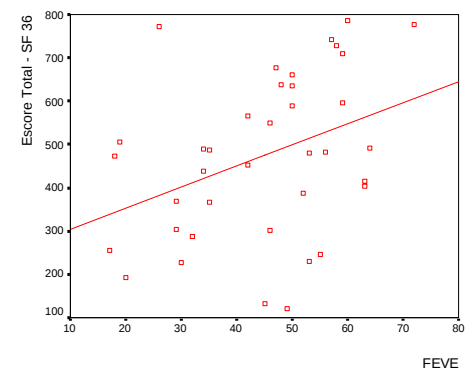


Gráfico 14 - Escore total SF36.

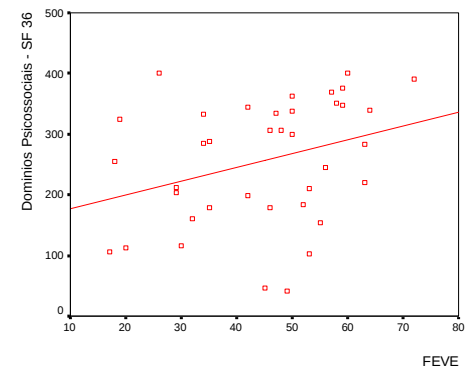


Gráfico 16 - Domínios psicossociais SF36.

TABELA 4

Análise da diferenças entre as variáveis de pacientes com FEVE menor ou maior que 45

Parâmetros	FEVE ≤ 45% n=20	FEVE > 45% n=22	p Valor
Clínicos e Laboratoriais			
Idade (anos)	49,0 ± 10,6	47,0 ± 10,0	0,187
Sexo M/F	12/8	18/4	0,111
Branços	5 (25%)	14 (64%)	0,039
Negros	15 (75%)	8 (36%)	
NYHA I	6 (30%)	16 (73%)	0,015
NYHA II	10 (50%)	4 (18%)	
NYHA III	4 (20%)	2 (9%)	
Escore de Framingham	3,2 ± 1,7	1,4 ± 1,1	0,01
Pressão arterial sistólica**	110 (18,7)	120 (10,0)	0,052
Pressão arterial diastólica**	72,5 (10,0)	77,5 (10,0)	0,562
Hemoglobina	13,6 ± 0,81	15,3 ± 1,40	0,0003
Anemia	2/20	1/22	0,598
Creatinina*	1,13 ± 0,28	0,99 ± 0,16	0,054
Uréia*	33,95 ± 10,37	30,04 ± 7,60	0,169
Clearance de creatinina*	65,65 ± 20,82	87,28 ± 18,97	0,001
Déficit de função renal (< 60ml/min)	9/20	1/22	0,003
Eletrocardiográficos			
Frequência cardíaca*	70,7 ± 14,4	57,6 ± 10,1	0,001
Bradicardia	2/18	13/21	0,002
Extra-sístoles ventriculares	9/20	3/22	0,040
PRi*	0,19 ± 0,05	0,16 ± 0,03	0,027
QRSi*	0,125 ± 0,03	0,121 ± 0,03	0,609
QRS ≥ 120ms	9/18	13/21	0,526
QRS < 120ms	8/18	8/21	
QTc*	0,44 ± 0,06	0,45 ± 0,04	0,905
Radiológicos			
Índice cardiotorácico*	0,56 ± 0,06	0,51 ± 0,05	0,003
Diâmetro da artéria pulmonar direita**	13,0 (5,0)	10,0 (3,0)	0,089
Distribuição vascular normal	2	6	0,082
Distribuição vascular balanceada	4	8	
Distribuição vascular invertida	14	8	
Ecocardiográficos			
Diâmetro átrio Esq* (mm)	43,30 ± 7,01	37,09 ± 6,30	0,004
Diâmetro diastólico VE** (mm)	66,70 ± 6,74	58,68 ± 3,01	0,0009
Diâmetro sistólico VE* (mm)	57,85 ± 8,29	44,41 ± 5,93	0,0003
Volume diastólico VE* (ml)	193,10 ± 55,90	140,86 ± 25,22	0,0002
Volume sistólico VE* (ml)	136,60 ± 44,48	63,00 ± 19,46	0,0008
FEVE* (mm)	30,25 ± 8,12%	55,0 ± 6,8%	0,0008
Índice de massa VE** (g/m ²)	171,26 ± 40,42	125,53 ± 26,47	0,008
Índice de Tei*	0,98 ± 0,34	0,65 ± 0,20	0,001
Neuro-hormonal e inflamatório			
BNP** (pg/ml)	282,7 (465,7)	22,2 (110,3)	0,0001
MCP1* (pg/ml)	196,1 ± 183,9	128,0 ± 77,1	0,13
MIP1α** (pg/ml)	137,3 (94,6)	126,5 (45,8)	0,64
RANTES* (pg/ml)	6194,8 ± 4323,9	7074,4 ± 3748,8	0,95
Anti-receptores			
AntiM2RAb* (n=41) O.D 450nm	0,96 ± 0,78	1,29 ± 0,93	0,235
Antiβ1 ARAb* (n=41) O.D 450 nm	0,42 ± 0,58	0,48 ± 0,51	0,741

* Média±DP / ** Mediana (percentil 25-75)

5.3 Análise da fase I (inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona - iSRAA)

5.3.1 Resultados da evolução clínica

Na fase I, 52,4% dos pacientes queixaram-se de palpitações, enquanto na segunda etapa seu percentual foi de 12,8%. Houve redução significativa na apresentação das palpitações ($p=0,0006$; TAB. 5). A precordialgia típica ou atípica foi relatada por 54,8% dos pacientes. Após a otimização da terapêutica, passou a ser relatada por 35,9%. Essa diferença não revelou significância estatística ($p=0,077$; TAB. 5).

No início da fase I, ortopnéia e dispnéia paroxística noturna foram constatadas em 21,4 e 7,2% dos pacientes, respectivamente (TAB. 5). Esses sintomas se apresentaram em apenas um caso após a otimização terapêutica (em ambas, $p=0,039$). As crepitações pulmonares foram auscultadas restritas aos terços inferiores de ambos os hemitórax, em 38,1% (16/42), seguidas por até os terços médios, em 14,3% (6/42) dos pacientes. Não foram auscultadas nos terços superiores de ambos os hemitórax em nenhum dos pacientes. Houve diminuição significativa das crepitações pulmonares após a otimização terapêutica ($p=0,001$; TAB. 5).

Ainda no início da fase, verificou-se edema de membros inferiores em cinco pacientes (11,9% - 5/42) e em apenas um no término ($p=0,039$). Esse edema, em todos os casos, foi de ++/4+, ou seja, até os joelhos (TAB. 5).

Pesquisou-se o ingurgitamento jugular com o paciente em decúbito dorsal e seu tronco elevado a 45°, manifestando-se presente em 31 dos 42 pacientes examinados (73,8%) e após a otimização terapêutica em 10 casos (25,6% - 10/39). A análise dessa variável nas etapas inicial e final da fase I revelou diferença estatisticamente significativa

($p=0,0001$). O refluxo hepatojugular foi observado em 26,2% (11/42), inicialmente, e em 7,7% (3/39) após a otimização, com diferença significativa ($p=0,008$) - (TAB. 5).

A presença de bulhas acessórias (B3 + B4) foi de 35,7% (15/42) inicialmente e de 5,1% (2/39) ao término da fase I. A terceira bulha (B3) foi mais freqüente que a quarta (B4), 28,6% (12/42) e 7,1% (3/42), respectivamente. No final da fase I foram identificadas: B3 em 2,6% (1/39) e B4 em 2,6% (1/39) dos pacientes. Houve diferença significativa entre a presença de terceira bulha e entre as etapas inicial e final da fase I ($p=0,002$), todavia, o mesmo não foi detectado em relação à quarta bulha ($p=0,625$) - (TAB. 5).

O escore de Framingham para ICC reduziu-se significativamente após o uso de enalapril associado à espironolactona ($p=0,0002$). Percebeu-se, também, correlação positiva entre o escore de ICC pré-otimização e a avaliação da classe funcional (NYHA) - ($r=0,515$; $p=0,0004$). Correlacionou-se significativamente o escore de Framingham com o índice cardiotorácico e a FEVE ($r=0,321$; $p=0,038$) e ($r= -0,549$ e $p=0,0001$, respectivamente).

Houve significância estatística nas diferenças das pressões arteriais sistólica e diastólica, tanto em decúbito dorsal quanto em ortostatismo (TAB. 5), não ocorrendo, entretanto, hipotensão ortostática, aumento na freqüência de síncope ou pré-síncope ou elevação das escórias renais.

Não foram registradas alterações significativas nos níveis séricos de creatinina, uréia, sódio, potássio após otimização terapêutica do maleato de enalapril e espironolactona (TAB. 5). Dois pacientes (2/42; 4,76%) apresentaram nível sérico de potássio superior a 6mEq/L, o que motivou a suspensão da espironolactona, conforme protocolo.

TABELA 5
Análise dos parâmetros clínicos pré e pós-iSRAA

Sinais e Sintomas	Pré-iSRAA	Pós-iSRAA	p valor
Palpitação	22/42 (52,4%)	5/39 (12,8%)	0,0006
Precordialgia	23/42 (54,8%)	14/39 (33,3%)	0,077
Ortopnéia	9/42 (21,4 %)	1/39 (2,6%)	0,039
Dispnéia paroxística noturna	3/42 (7,2%)	1/39 (2,6%)	0,039
Crepitações pulmonares	22/42 (52,4%)	7/39 (16,7%)	0,001
Ingurgitamento jugular	31/42 (73,8%)	10/39 (25,6%)	0,0001
Refluxo hepatojugular	11/42 (26,2%)	3/39 (7,7%)	0,008
Edema de membros inferiores	5/42 (11,9%)	1/39 (2,6%)	0,039
Terceira bulha	12/42 (28,6%)	1/39 (2,6%)	0,002
Quarta bulha	3/42 (7,1%)	1/39 (2,6%)	0,625
Pressao arterial sistolica – supina	112,69 (4,82 - 11,33)	104,62 (4,82 - 11,33)	0,001
Pressao arterial sistolica - ortostatismo	105,78 (7,56 - 14,8)	94,62 (7,56 - 14,8)	0,001
Pressao arterial diastoloca – supina**	73,54 (1,02 - 6,82)	69,62 (1,02 - 6,82)	0,009
Pressao arterial diastoloca – ortostatismo**	69,51 (3,7 - 9,17)	63,08 (3,7 - 9,17)	0,001
Escore de Framingham**	2,0 (1,0 – 3,5)	0,5 (0,5 - 1,0)	0,0002

* Média±DP / ** Mediana (percentil 25-75)

5.3.2 Resultados da análise da qualidade de vida (SF 36) e classe funcional (NYHA)

A análise da qualidade de vida foi feita pela aplicação do questionário SF36 por meio de entrevista individual por um único examinador em todas as fases do estudo, no início e ao término de cada fase. Perderam-se os dados dos pacientes números de ordem 1, 5, 17, 20, 23, 25, por não comparecimento a uma das entrevistas, em alguma etapa do estudo. As perdas ocorreram em 50% dos casos por simples falta a uma das entrevistas (início da fase I) e o restante por exclusão do paciente durante a pesquisa

Observou-se, à análise das diferenças entre as duas etapas, ter havido melhora nos domínios físicos, como capacidade funcional ($p=0,046$), limitação física ($p=0,002$),

percepção de dor ($p=0,021$) e estado geral de saúde ($p=0,0003$). Já nos domínios psicossociais, vitalidade ($p=0,118$), aspectos sociais ($p=0,262$), aspectos emocionais ($p=0,530$) e saúde mental ($p=0,032$), apenas no último verificou-se diferença significativa (TAB. 6).

Quando analisados os pacientes em classes funcionais (NYHA), não se detectou diferença significativa pré e pós-otimização terapêutica ($p=0,518$). Na fase inicial, 50% (21/42) eram classe funcional I, 33,33% (14/42) classe II e 16,7% (7/42) classe III. Ao término da fase, 59,5% (25/38) eram classe funcional I, 21,4% (9/38) classe II e 9,5% (4/38) classe III (TAB. 6). Um paciente apresentou acidente vascular cerebral isquêmico, o que impossibilitou a avaliação da classe funcional.

TABELA 6

Análise da qualidade de vida e classe funcional pré e pós-iSRAA

SF 36	Pré-iSRAA	Pós-iSRAA	p Valor
Capacidade funcional**	65,0 (40,0 - 90,0)	80,0 (60,0 - 90,0)	0,046
Limitação física**	25,0 (0,0 - 75,0)	75,0 (25,0 - 100)	0,002
Dor**	56,5 (32,0 - 72,0)	72,0 (51,0 - 100)	0,021
Estado geral**	53,5 (32,0 - 72,0)	62,0 (51,0 - 80,0)	0,0003
Vitalidade**	67,5 (35,0 - 75,0)	65,0 (50,0 - 90,0)	0,118
Aspectos sociais**	81,25 (62,5 - 100)	87,5 (50,0 - 100)	0,262
Saúde mental**	66,0 (44,0 - 48,0)	76,0 (52,0 - 92,0)	0,033
Aspectos emocionais**	66,6 (0,0 - 100)	66,6 (0,0 - 100)	0,530
Classe funcional			
NYHA I	21/42 (51,2%)	25/38 (65,8%)	0,518
NYHA II	14/42 (31,7%)	9/38 (23,7%)	
NYHA III	7/42 (17,1%)	4/38 (10,5%)	

** Mediana (percentil 25-75)

5.3.3 Resultados da análise eletrocardiográfica

Observou-se que 100% dos pacientes apresentavam alguma alteração eletrocardiográfica. Em 35,8% (15/42) a frequência cardíaca era menos de 60 batimentos por minuto e um apresentava taquicardia sinusal (2,4%; 1/42). A extra-sístolia ventricular ocorreu em 23,8% (10/42), a monomórfica em oito (19%; 8/42) e a polimórfica em 4,8% - 2/42. As extra-sístoles supraventriculares ocorreram em 21,4% (9/42) do grupo pesquisado. Não foram encontrados batimentos em duplas ou taquicardia ventricular não sustentada ou sustentada.

Os distúrbios de condução átrio-ventricular e intraventricular ocorreram com frequência de 20,5% (8/39) e 62,5% (25/40), respectivamente. Todos os pacientes que apresentavam bloqueio átrio-ventricular foram classificados como de primeiro grau (BAV 1º grau). A prevalência de distúrbio da condução intraventricular foi bastante significativa e o BCRD foi responsável por 84,6% dos casos e estava associado ao hemibloqueio anterior esquerdo (HBAE) em 95,4% das vezes. A associação de BCRD, HBAE e BAV de primeiro grau ocorreu em 15,4% (6/39) dos pacientes.

A baixa voltagem estava presente em 19% (8/42) dos pacientes e inatividade elétrica inferior em 9,5% (4/39), não se constatando inatividade elétrica em outras paredes.

5.3.4 Resultados do estudo telerradiológico do tórax

Todos os exames apresentavam, antes da otimização terapêutica, alguma alteração compatível com insuficiência cardíaca. Ao término da fase I, 97,4% dos pacientes (38/39) exibiam alguma alteração imaginológica compatível com IC. O índice

cardiorádico (ICT) era maior que 0,5 em 61,90% (26/42) dos examinados no início da fase I. Já ao seu término, atingiu 47,71% (19/39) dos casos.

Alteração no padrão vascular pulmonar mostrou-se em 81% (34/42) dos examinados no início da fase I, 52,4% (22/42) tinham fluxo invertido e 28,6% (12/42), balanceado. Ao término da fase, o padrão vascular pulmonar alterou-se em 59% (16/39), 25,6% (10/39) apresentavam fluxo invertido e 33,33% (13/39) distribuição de fluxo sanguíneo pulmonar balanceado; e o restante normal. A análise da diferença entre o padrão vascular pulmonar, entre o início e término da fase I, mostrou significância entre a ocorrência de padrão de fluxo alterado nos dois tempos de estudo ($p=0,035$).

A ocorrência de linhas septais em ambas as etapas do estudo foi de um caso (1/42 e 1/39), localizada nos terços inferiores dos pulmões. Durante todo o estudo não foram verificadas imagens radiológicas compatíveis com derrame pleural ou edema pulmonar. O ICT correlacionou-se negativamente com a FEVE ($r=-0,445$; $p=0,003$) e positivamente com o VED ($r=0,442$; $p=0,003$). Quando o ICT foi maior que 0,50, a sensibilidade foi de 85%, a especificidade de 60%, o valor preditivo positivo de 61% e o negativo de 68% para o diagnóstico da disfunção ventricular esquerda ($FEVE \leq 45\%$). A área sob a curva ROC foi $0,765 \pm 0,078$ ($p=0,003$).

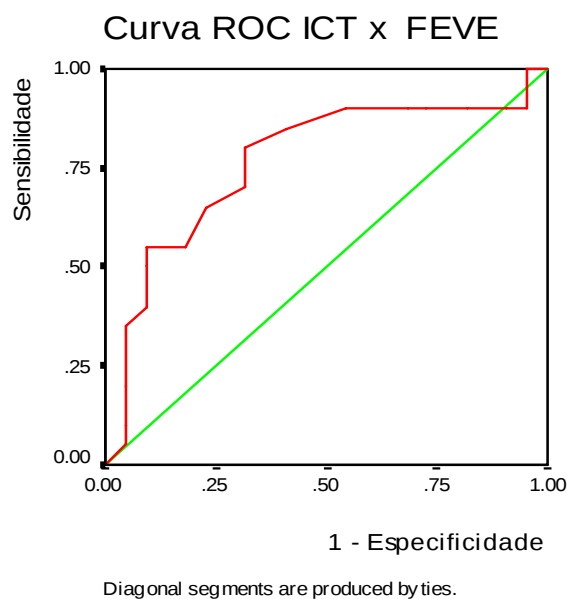


GRÁFICO 17 - Curva ROC da relação entre o ICT e a FEVE $\leq 45\%$ e $> 45\%$.

Houve redução significativa no índice cardiotorácico após a otimização terapêutica ($p=0,002$) e também nos diâmetros das artérias pulmonares direitas ($p=0,015$) - (TAB. 9). Não se observou diferença estatisticamente significativa nas medidas dos diâmetros da veia ázigos ($p=0,390$) entre as etapas da primeira fase, podendo ser visualizada em apenas 14 pacientes.

TABELA 7

Análise dos parâmetros radiológicos pré e pós-iSRAA

Estudo Radiológico	Pré-iSRAA	Pós-iSRAA	p Valor
Índice cardiotorácico*	0,53 $\pm$ 0,06	0,51 $\pm$ 0,07	0.002
Diâmetro da artéria pulmonar direta**	12 (12-15)	10 (10 – 12)	0.015
Distribuição vascular normal	8/42 (19,0%)	16/39 (41,0%)	0,035
Distribuição vascular balanceada	12/42 (28,6%)	13/39 (33,3%)	
Distribuição vascular invertida	22/42 (52,4%)	10/39 (25,6%)	

* Média $\pm$ DP / ** Mediana (percentil 25-75)

5.3.5 Resultados da análise ecocardiográfica

A fração média da FEVE era, inicialmente, de 43,2% na fase I (45,5% - pós-otimização), o VED do ventrículo esquerdo foi de 62,5mm (61,74mm – pós-otimização) e o diâmetro sistólico médio do ventrículo esquerdo de 50,02mm (48,08mm – pós-otimização). A média do VDFVE era de 165,74mL (157,97mL – pós-otimização) e a média do VSFVE de 83mL (75mL – pós-otimização). O índice médio de massa do miocárdio do ventrículo esquerdo era de 147,18g (140,58g – pós-otimização) - (TAB. 8). O VED/ASC foi maior que 2,7cm/m² em 100% dos pacientes e a FEVE < 55% (Simpson modificado) em 73,81% dos casos.

À análise da função sistólica no início da fase I, 19% (8/42) dos pacientes apresentavam hipocontratilidade difusa, 26,2% (11/42) hipocontratilidade segmentar e 54,8% (23/42) mista, ou seja, em 100% dos casos havia alguma alteração da contratilidade ventricular. Ao término da fase, esses dados mostraram: hipocontratilidade difusa em 16,7% (7/39); hipocontratilidade segmentar em 31% (13/39) e padrão misto em 42,9% (18/39). Esses pacientes foram classificados como CCC 5. Não houve diferença significativa entre as etapas inicial e final dessa fase. Os aneurismas de ponta ocorreram em 26,2% (11/42) dos pacientes, sem a presença de trombo em nenhum desses aneurismas, nem em outro segmento ventricular ou atrial.

Não foram encontradas diferenças significativas nas medidas da FEVE (p=0,249), VED (p=0,335) e índice de massa ventricular (p=0,959) entre as etapas da fase I. O DAE médio era, inicialmente, de 40,05mm e ao término da fase I era de 38,33mm (p=0,066). Houve significância estatística na diferença do VES (p=0,001) e no índice de função sistó-diastólica do VE (índice de Tei - p=0,013). Esses resultados podem ser encontrados e analisados na TAB. 8.

Os pacientes, ao serem estratificados em dois grupos - com fração de ejeção menor ou igual a 45% e maior que 45% -, tiveram melhora significativa da FEVE no grupo com $FE \leq 45\%$. Nesse subgrupo a fração de ejeção média inicial era de 30,25% e de 33,88% ao término da fase I (ganho de 12%), demonstrando diferença significativa ($p=0.017$).

TABELA 8

Análise dos parâmetros ecocardiográficos pré e pós-iSRAA

Estudo Ecocardiografico	Pré-iSRAA	Pós-iSRAA	p Valor
DAE*	39,5 ± 7,1	38,3 ± 7,1	0,066
VED**	61 (56 - 67)	60 (56,5 - 65)	0,238
VED/ASC*	37,1 ± 5,9	37,1 ± 6,2	0,574
VES*	50,8 ± 9,8	48,1 ± 10,1	0,001
FEVE*	43,2 ± 14,5	45,5 ± 14,1	0,249
FEVE>45%*	55,0 ± 6,8	54,4 ± 10,1	0,715
FEVE≤45%*	30,25 ± 8,1	33,88 ± 9,2	0,017
VDFVE**	146,0 (126,0-190,5)	148,0 (122,5 - 175,0)	0,422
VSFVE**	75,0 (58,0-111,5)	75,0 (56,0 - 109,5)	0,364
iMassa* (Devereaux/ASC)	146,1 ± 39,8	138,8 ± 37,1	0,133
TEI*	0,79 ± 0,30	0,73 ± 0,32	0,013

* Média±DP / ** Mediana (percentil 25-75)

5.3.6 Resultados da resposta neuro-hormonal, inflamatória e comportamento dos anticorpos anti-receptores adrenérgicos $\beta 1$ e muscarínicos M2

Observou-se correlação inversa entre o BNP e a FEVE ($r=-0,740$ – $p=0,0009$) e MCP1 e FEVE ($r=-0,413$ – $p=0,019$). Não houve correlação entre MIP1 α ou RANTES e a FEVE. A correlação foi positiva entre o BNP e o ICT ($r=0,505$; $p=0,001$) e entre o BNP e a proporção de pacientes com distribuição vascular pulmonar invertida ($r=0,406$; $p=0,009$).

Verificou-se redução significativa dos níveis do BNP ($p=0,032$) e RANTES ($p=0,001$), mas nenhuma alteração no MCP1 e MIP1 α (TAB. 9). A análise da curva ROC demonstrou que o melhor valor do BNP para o diagnóstico de disfunção ventricular

esquerda ($FEVE \leq 45\%$) foi $82,7\text{pg/ml}$, com área sob a curva de $0,85 \pm 0,061$ ($p=0,0001$), sensibilidade de 90%, especificidade de 70%, valor preditivo positivo 75% e negativo 88% (GRÁF. 18).

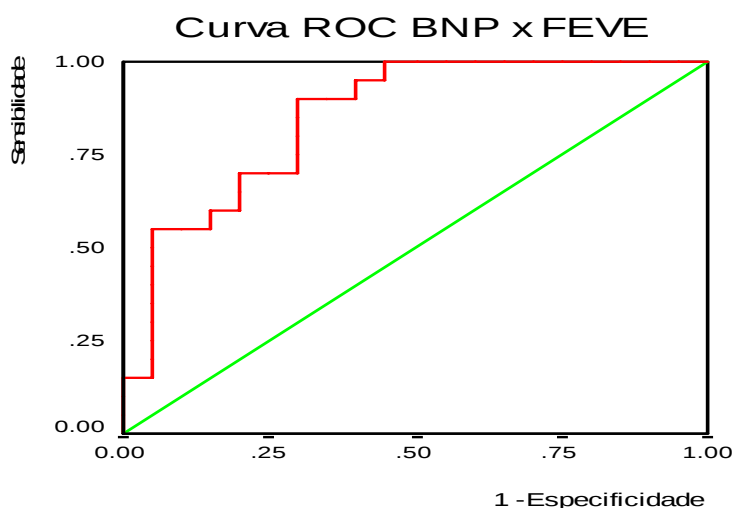


GRÁFICO 18 - Curva ROC da relação entre o BNP e a $FEVE \leq 45\%$ e $> 45\%$.

TABELA 9

Análise dos parâmetros neuro-hormonais, inflamatórios e imunológicos pré e pós-iSRAA

Variáveis Avaliadas	Pré-iSRAA	Pós-iSRAA	p Valor
BNP*(pg/ml)	111,5(22,7-299,1)	44,3(19,4-154,9)	0,032
MIP1 α **	126,5 (102,9 – 154,0)	130,0 (104,3 – 167,8)	0,421
MCP1**	112,1 (84,6 – 194,7)	87,0 (57,7 – 120,9)	0,159
RANTES**	5466,7 (2780,2 – 10210,7)	2116,4 (1331,2 -4511,1)	0,001
AntiM2RAb*	1,17 $\pm$ 0,88	1,15 $\pm$ 0,80	0,717
Anti β 1-ARAb*	0,45 $\pm$ 0,55	0,61 $\pm$ 0,52	0,020

* Média $\pm$ DP / ** Mediana (percentil 25-75)

A prevalência dos anticorpos anti-receptores muscarínicos M2 (Antim2rab) foi de 90,2% e dos anti-receptores β 1 (Anti β 1-ARAb) de 78%, observando-se coexistência de 73,2%. Não foi observada qualquer correlação entre os níveis dos anticorpos com frequência cardíaca, intervalo PR, QRS ou QTc, FEVE, VED, VES ou índice de massa do ventrículo esquerdo. Os níveis dos anticorpos antimuscarínicos não se modificaram significativamente, mas dos anticorpos anti-receptores β 1 elevaram-se entre as etapas pré e pós-iSRRA da fase I ($p=0,020$) - (TAB. 9).

5.4 Análise da fase II (carvedilol X placebo)

5.4.1 Avaliação da evolução clínica, da qualidade de vida (SF 36) e classe funcional (NYHA)

Iniciaram a etapa 39 pacientes e, após randomização, 20 ficaram no grupo placebo e 19 no carvedilol (FIG. 2). Não se observou diferença significativa entre os grupos após a randomização, cujas características clínicas e demográficas podem ser observadas na TAB. 10. Após a randomização, não se verificaram diferenças entre os grupos em relação às variáveis analisadas (TAB. 10). Chegaram ao final do estudo 36 pacientes e as doses preconizadas de carvedilol foram alcançadas em todos eles. A dosagem do enalapril necessitou ser reduzida em dois indivíduos do grupo placebo devido à hipotensão sintomática. A função renal e os níveis séricos de sódio e potássio não se alteraram significativamente em ambos os grupos. Não foi percebida redução nos níveis pressóricos arteriais (TAB. 10).

Não houve melhora clínica adicional significativa intragrupo ou entre os grupos na fase II, entretanto, não se verificou deterioração dos aspectos clínicos. Observou-se redução não significativa da frequência cardíaca no grupo carvedilol ($p=0,053$) e no placebo ($p=0,077$) - (TAB. 10). Não houve relato de sinais ou sintomas relacionados à bradiarritmia, tais como síncope ou pré-síncope. Em relação à classe funcional, não se observaram variações significativas intragrupos ou intergrupos (TAB. 10). Um paciente do grupo placebo migrou de classe funcional NYHA I para IV no final dessa fase, devido à BAV total. A qualidade de vida não apresentou qualquer modificação em relação às já relatadas, exceto pelo parâmetro “estado geral”, que foi significativamente melhor no grupo placebo. Os domínios físicos ou psicossociais não pioraram após associação do carvedilol (TAB.11).

TABELA 10

Comparação das variáveis clínicas e laboratoriais após carvedilol ou placebo

	Grupo carvedilol pré-tratamento	Grupo carvedilol pós-tratamento	p valor	Grupo placebo pré-tratamento	Grupo placebo pós-tratamento	p valor	p valor diferenças entre os grupos pós-randomizacão	p valor diferenças entre os grupos pós-tratamento
n	19	18		20	18		0,235	
Idade (anos)	50,8 ± 9,6	50,1 ± 10,1	0,999	45,8 ± 10,8	44,7 ± 10,1	0,526	0,135	0,538
Sexo M/F	11/8	11/7	0,317	16/4	14/4	0,999	0,152	0,792
NYHA I	12/18 (66,66%)	13/17 (76,5%)	0,334	13/20 (65%)	13/17 (76,5%)	0,705	0,389	0,636
NYHA II	3/18 (16,66%)	3/17 (17,5%)		6/20 (30%)	4/17 (23,5%)			
NYHA III	3/18 (16,66%)	1/17 (5,9%)		1/20 (5%)	-			
NYHA IV	-	-		-	1/17 (5,9%)			
Frequência Cardíaca*	62 ± 12	58 ± 8	0,053	60 ± 12	57 ± 9	0,077	0,491	0,784
Escore de Framingham**	0,5 (0,5 - 1,0)	0,5 (0,0 - 1,0)	0,162	0,5 (0,0 - 1,0)	0,5 (0,0 - 1,5)	0,680	0,398	0,389
Pressão sist. Supina* (mmHg)	105,0 ± 9,2	107,7 ± 12,5	0,368	105,0 ± 15,0	109,6 ± 13,9	0,036	0,955	0,563
Pressão Sist. Ortostatismo*	96,9 ± 11,5	95,6 ± 11,6	0,626	95,5 ± 12,9	102,8 ± 15,1	0,008	0,755	0,134
Pressão diast. Supina** (mmHg)	70 (70 - 80)	70 (60 - 80)	0,029	70 (60 - 77,5)	70 (60 - 80)	0,317	0,478	0,019
Pressão diast. Ortostatismo**	60 (60 - 70)	60 (59,5 - 62,5)	0,667	60 (60 - 70)	60 (60 - 76,3)	0,618	0,588	0,534
Creatinina* mg/%	0,98 ± 0,19	1,04 ± 0,20	0,076	1,06 ± 0,26	1,04 ± 0,22	0,676	0,369	0,163
Ureia* mg/%	30,3 ± 8,5	34,1 ± 9,9	0,070	32,6 ± 10,9	33,1 ± 8,1	0,865	0,626	0,290
Na⁺* mEq/L	140,0 ± 2,5	140,1 ± 3,6	0,933	139,4 ± 3,1	140,2 ± 3,0	0,100	0,786	0,684
K⁺* mEq/L	4,6 ± 0,43	4,8 ± 0,41	0,335	4,5 ± 0,42	4,7 ± 0,43	0,134	0,332	0,703

Média±DP / ** Mediana (percentil 25-75)

TABELA 11

Análise da qualidade de vida após carvedilol ou placebo

	Grupo carvedilol pré-tratamento	Grupo carvedilol pós-tratamento	p valor	Grupo placebo pré-tratamento	Grupo placebo pós-tratamento	p valor	p valor diferenças entre os grupos pós-randomizacão
Capacidade funcional	70(50-90)	77,5(55-93,8)	0,128	80(60-93,8)	75(65-91,3)	0,752	0,25
Limitação física	50(0,0-100)	50(25-100)	0,317	100(50-100)	87,5(50-100)	0,391	0,44
Dor	100(42-100)	78(63,8-100)	0,373	72(51-100)	100(72-100)	0,123	0,71
Estado geral	67(45-90)	69,5(53,3-89,3)	0,794	59,5(50,5-77)	56(48,8-69,5)	0,033	0,11
Vitalidade	75(50-95)	67,5(46,3-93,8)	0,532	65(46,3-86,5)	80(66,3-85)	0,406	0,79
Aspectos sociais	85,7(50-100)	85,5(65,6-100)	0,133	75(50-100)	100(84,4-100)	0,090	0,50
Saúde mental	84(48-96)	82(62-91)	0,244	76(50-84)	84(67-92)	0,568	0,54
Aspectos emocionais	33,3(0,0-100)	66,5(0,0-100)	0,683	100(0,0-100)	100(66-100)	0,397	0,83

5.4.2 Resultados do estudo telerradiológico do tórax

Radiologicamente, o ICT não se alterou significativamente em ambos os grupos. O diâmetro da artéria pulmonar direita mostrou tendência à redução no grupo carvedilol ($p=0,083$). O padrão de distribuição do fluxo pulmonar não sofreu modificação significativa. Não se observou, entretanto, piora radiológica caracterizada por aumento na frequência dos padrões de fluxo pulmonar balanceado ou invertido no grupo carvedilol (TAB. 12).

TABELA 12

Comparação das variáveis radiológicas após carvedilol ou placebo

	Grupo carvedilol pré-tratamento	Grupo carvedilol pós-tratamento	p valor	Grupo placebo Pré-tratamento	Grupo placebo pós-tratamento	p valor	p valor Diferenças entre os grupos pós-randomizacão	p valor Diferenças entre os grupos pós-tratamento
n	19	18		20	18		0,235	
Índice cardiotorácico*	0,51 ± 0,07	0,52 ± 0,08	0,604	0,51 ± 0,06	0,50 ± 0,06	0,661	0,837	0,494
Diâmetro. artéria pulmonar direita** (mm)	10 (10 - 12,5)	10 (9 - 10,5)	0,083	10 (10 - 12)	10 (8,5 - 10)	0,750	0,660	0,230
Distribuição vascular pulmonar normal	7/19 (37%)	8/18 (44,44%)	0,603	9/20 (45%)	10/18 (56%)	0,725	0,964	0,842
Distribuição vascular pulmonar balaceado	11/19 (58%)	7/18 (38,88%)		5/20 (25%)	1/18 (6%)			
Distribuição vascular pulmonar normal	4/19 (21%)	3/18 (16,66%)		14/20 (70%)	7/18 (61%)			

* Média±DP / ** Mediana (percentil 25-75)

5.4.3 Resultados da análise ecocardiográfica

A FEVE manifestou tendência a aumento no grupo carvedilol ($43,2 \pm 12,9$ para $45,8 \pm 13,3\%$, $p=0,066$), evidenciada na comparação com o grupo placebo ($p=0,094$). Nenhuma alteração significativa foi percebida no DAE, VED, VES, VDVE, VSVE ou no índice de massa miocárdica do VE. Nessa fase, o índice de Tei não se alterou em qualquer dos grupos.

O tempo de contração isovolumétrica e o tempo de relaxamento, numeradores da fórmula para o cálculo do índice de Tei (FIG. 2), aumentaram significativamente no grupo carvedilol ($467,0 \pm 57,9\text{ms}$ para $516,0 \pm 102,6\text{ms}$; $p=0,048$), mas não no grupo placebo ($490,1 \pm 56,0\text{ms}$ para $482,5 \pm 71,9\text{ms}$; $p=0,55$), sendo essa diferença significativa entre grupos ($p=0,039$).

Nenhuma diferença foi encontrada no tempo de ejeção, denominador da fórmula, grupo carvedilol ($p=0,18$) e placebo ($p=0,16$) e entre grupos ($p=0,063$) - (TAB. 13).

TABELA 13

Comparação das variáveis ecocardiográficas após carvedilol ou placebo

	Grupo carvedilol pré-tratamento	Grupo carvedilol pós-tratamento	p valor	Grupo placebo pré-tratamento	Grupo placebo pós-tratamento	p valor	p valor Diferenças entre os grupos pós-randomização	p valor diferenças entre os grupos pós-tratamento
Diam. átrio esquerdo* (mm)	37,2 ± 7,4	38,2 ± 6,0	0,210	38,9 ± 7,0	37,2 ± 4,7	0,288	0,617	0,098
Vent. esquerdo diástole(VED)* (mm)	61,6 ± 7,2	62,8 ± 7,5	0,218	61,3 ± 6,3	59,8 ± 4,8	0,240	0,683	0,126
VED/ASC*	37,3 ± 5,8	38,0 ± 6,8	0,187	36,4 ± 6,2	35,7 ± 5,9	0,280	0,446	0,089
Vent. esquerdo sístole* (mm)	47,4 ± 10,1	48,8 ± 9,7	0,114	47,8 ± 9,7	45,9 ± 7,9	0,444	0,839	0,086
Fração ejeção VE* (%)	43,2 ± 12,9	45,8 ± 13,3	0,066	47,9 ± 15,3	48,2 ± 13,6	0,532	0,272	0,094
Vol. diastólico Vent. esquerdo* / ** (ml)	155,4 ± 52,7	161,1 ± 47,2	0,153	151 (136 - 170)	153,3 ± 37,1	0,300	0,627	0,992
Vol. sistólico vent. Esquerdo* / ** (ml)	91,8 ± 48,3	91,3 ± 46,8	0,845	78,5 (58 - 100,5)	72,5 (54 - 91)	0,331	0,923	0,151
Ind. de Massa* (g/m ²)	135,7 ± 40,8	136,9 ± 42,1	0,738	140,7 ± 35,1	146,2 ± 34,5	0,779	0,748	0,441
Ind. de Tei	0,73 ± 0,38	0,80 ± 0,35	0,330	0,72 ± 0,28	0,72 ± 0,29	0,864	0,789	0,455

* Média±DP / ** Mediana (percentil 25-75)

5.4.4 Resultados da resposta neuro-hormonal, inflamatória e dos anticorpos anti-receptores adrenérgicos β_1 e muscarínico M2

Não houve alteração na medida do BNP sérico intra nem intergrupos na fase II.

O nível sérico do BNP não se elevou após a associação do carvedilol. Também não se

observou modificação nos níveis séricos de MCP1 e MIP1 α , mas houve aumento significativo do RANTES no grupo carvedilol (p=0,013) e não significativo no placebo (p=0,472), sem diferença significativa entre grupos (p=0,327).

Os níveis séricos dos anticorpos antimuscarínicos não se modificaram significativamente e dos anticorpos anti-receptores β 1 se mantiveram, como observado na fase anterior. Além disso, houve tendência à elevação no grupo carvedilol (p=0,054), enquanto no grupo placebo houve redução não significativa (p=0,314). Essa diferença foi significativa entre os grupos (p=0,044) - (TAB. 14).

TABELA 14

Comparação das variáveis neuro-hormonais, inflamatórias e dos anticorpos anti-receptores após carvedilol ou placebo

	Grupo carvedilol pré-tratamento	Grupo carvedilol pós-tratamento	p Valor	Grupo placebo pré-tratamento	Grupo placebo pós-tratamento	p Valor	p valor Diferenças entre os grupos pós-randomização	p valor Diferenças entre os grupos pós-tratamento
BNP* (pg/ml)	51,1 (22,5 - 183,1)	69,6 (22,5 - 147,6)	0,774	51,9 (13,9 - 25,5)	31,4(23,9 - 203,0)	0,569	0,542	0,926
MIP1α** (pg/ml)	127,1 (98,5 - 178,3)	138,1 (110,9 - 162,1)	0,653	136,2 (124,3 - 158,8)	144,3 (120,8- 209,1)	0,349	0,424	0,303
MCP1** (pg/ml)	79,1 (49,9 - 119,2)	82,3 (70,5 - 95,6)	0,778	87,0 (65,7 - 109,7)	92,5 (69,0- 152,5)	0,349	0,621	0,722
RANTES** (pg/ml)	1973,3 (1049,4 - 3865,8)	4969,7 (3021,5- 6214,6)	0,013	3515,7 (1456,0 - 6312,8)	4039,0 (1045- 8887,9)	0,472	0,462	0,351
AntiM2RAb*	1,13 $\pm$ 0,83	1,18 $\pm$ 0,75	0,739	1,13 $\pm$ 0,79	1,23 $\pm$ 0,78	0,422	0,933	0,771
Antiβ1-ARAb*	0,48 $\pm$ 0,43	0,61 $\pm$ 0,42	0,050	0,62 $\pm$ 0,51	0,51 $\pm$ 0,49	0,220	0,519	0,029

* Média $\pm$ DP / ** Mediana (percentil 25-75)

5.5 Análise do estudo a partir dos parâmetros iniciais (pré-iSRAA) até o final da pesquisa (pós-carvedilol ou placebo)

A análise dos parâmetros iniciais e finais do estudo, de forma pareada e independente, revelou redução significativa nos valores do BNP naqueles pacientes com inibição do SRAA e que usaram carvedilol ($p=0,039$), mas não naqueles em que se acrescentou placebo ($p=0,943$). Essa diferença, entretanto, não foi significativa entre os grupos ($p=0,074$). Os anticorpos anti-receptores β_1 aumentaram significativamente naqueles que usaram carvedilol ($p=0,005$), mas não no grupo placebo ($p=0,411$). A análise da diferença também não foi significativa ($p=0,072$). A FEVE melhorou significativamente no grupo em que, além da inibição do SRAA, se associou carvedilol ($p=0,034$), mas não no placebo ($p=0,798$), entretanto, a análise dessa diferença não foi significativa ($p=0,190$). Não se observou diferença no índice de Tei se analisado dessa forma.

Ao término do estudo todos os pacientes do grupo carvedilol alcançaram as doses estabelecidas de enalapril (40 mg / dia), espironolactona (25 mg / dia) e carvedilol (25 mg BID). No grupo placebo em dois pacientes a dose de enalapril foi reduzida de 40 mg dia para 30 mg dia. Além do carvedilol, 44,44% dos pacientes faziam uso de amiodarona e 22,22% de digoxina. O uso dos diuréticos, tanto nas doses quanto no número de usuários, manteve-se estável durante todo estudo em ambas as fases (TAB. 15).

TABELA 15

Esquema terapêutico ao término do estudo

	Grupo carvedilol pré- tratamento	Grupo carvedilol pós-tratamento	Grupo placebo Pré- tratamento	Grupo placebo pós-tratamento
Carvedilol	-	18/18 (100%)	-	-
Enalapril	19/19 (100%)	18/18 (100%)	19/20 (95%)	17/18 (94,44%)
Losartam	-	-	1/20 (5%)	1/18 (5,55%)
Espironolactona	19/19 (100%)	18/18 (100%)	17/20 (85%)	17/18 94,44%)
Digoxina	7/19 (36,8%)	4/18 (22,22%)	2/20 (10%)	3/18 (16,66%)
Furosemida	7/19 (36,8%)	6/18 (33,33%)	2/20 (10%)	1/18 (5,55%)
Hidroclorotiazida	1/19 (5,3%)	1/18 (5,55%)	2/20 (10%)	1/18 (5,55%)
Amiodarona	9/19 (47,4%)	8/18 (44,44%)	10/19 (50%)	8/18 (44,44%)

6 DISCUSSÃO

“Usem palavras comuns e digam coisas que não são comuns”.

Shopenhauer (18 51)

O tratamento da IC secundária à miocardiopatia isquêmica e idiopática vem evoluindo e incorporando rapidamente técnicas de grande impacto positivo nas últimas três décadas. Sabe-se que a ativação dos sistemas adrenérgicos e renina-angiotensina-aldosterona tem papel fundamental na evolução da IC e a inibição farmacológica de suas ações melhora a sobrevida e a qualidade de vida (CONSENSUS 1, 1987; SAVE, 1992; SOLVD 1, 1991; SOLVD 2, 1992; VHeFT 1, 1986, *apud* COHN *et al.*, 1986; VHeFT II, 1990, *apud* COHN; JOHNSON, 1990).

A CCC, embora se mantenha como importante causa de morbi e mortalidade na América Latina, com similaridade com outras cardiomiopatias, a segurança e a eficácia do uso de terapias comprovadas em IC transpostas para esse acometimento cardíaco são pouco documentadas, beneficiando-se de forma cautelosa dos avanços obtidos até agora.

Este estudo objetiva analisar os efeitos da otimização terapêutica por meio da inibição do SRAA e da adição de carvedilol, com o intuito de ampliar vários ganhos terapêuticos ainda indisponíveis aos pacientes com CCC. Os resultados foram consistentes com os obtidos com a miocardiopatia não-chagásica.

6.1 Avaliação clínica, da qualidade de vida e classe funcional

Na fase de inibição do SRAA, verificou-se melhora nos parâmetros clínicos e na qualidade de vida similar à encontrada em ensaios clínico-terapêuticos com pacientes em insuficiência cardíaca (CONSENSUS 1, 1987; SOLVD 1, 1991; SOLVD 2, 1992; VHeFT 1, 1986; VHeFT II, 1990; SAVE, 1992).

Evidente recuperação clínica foi observada na fase I após maximização na dosagem do enalapril e associação da espironolactona, caracterizada por melhora dos sinais e sintomas da IC e por redução significativa no escore de Framingham.

Embora tenha havido redução significativa da pressão arterial, isso foi bem tolerado e não causou alterações no metabolismo renal ou dos eletrólitos nem na qualidade de vida. Posteriormente à otimização terapêutica, a qualidade de vida mostrou melhora significativa em todos os domínios físicos e a maioria dos domínios psicossociais não mostrou melhora. Houve correlação entre os domínios do SF36 e os parâmetros ecocardiográficos e clínicos, mas não com marcadores neuro-hormonais e inflamatórios.

A análise de pacientes com função sistólica preservada ou não mostrou diferença significativa em relação aos domínios físicos, mas não quanto aos psicossociais.

Dourado *et al.* (2006) relataram que a qualidade de vida de pacientes com CCC, avaliada pelo questionário Minnesota, correlacionou-se com a FEVE, com as pressões arteriais sistólica e diastólica, com os níveis séricos de hemoglobina e com o teste de caminhada de seis minutos (DOURADO *et al.*, 2006). O caráter estigmatizante da CCC provavelmente não permite melhor perfil psicossocial em tão pouco tempo de observação. Essas ponderações sugerem um real benefício da otimização na qualidade de vida, pois, de certa maneira exclui os efeitos da proximidade clínica do observador.

A associação com carvedilol não acrescentou melhora adicional nem clínica nem na qualidade de vida. Ressalta-se, entretanto, que, apesar de não se demonstrar significativa melhora, não se verificou qualquer piora nos parâmetros clínicos - como sinais ou sintomas de congestão sistêmica ou pulmonar - e na qualidade de vida. A frequência cardíaca reduziu-se tanto no grupo carvedilol quanto no placebo, ambas não significativamente, todavia, sem consequências clínicas. Esse efeito pode ser reflexo da

bradicardia, prevalente em pacientes com CCC, o que por si limita a intensidade da sua diminuição.

A pressão arterial não se modificou no grupo carvedilol nem no placebo. Houve tendência à piora nos níveis séricos de creatinina e uréia no grupo carvedilol, sem, entretanto, se manifestar clinicamente.

Os níveis séricos de sódio e potássio não se alteraram, apesar da associação de um betabloqueador à espironolactona e a um iECA. Sabe-se que todos esses medicamentos interferem nos mecanismos da renina, o que poderia levar esses íons a desequilíbrios (COCA; PERAZELLA, 2005). A incidência de hiperpotassemia (4,8%) foi similar àquela observada no estudo RALES (2%) - (PITT *et al.*, 1999) e no EPHEUS (5,5%) - (PITT *et al.*, 2003).

Neste estudo, em nenhuma das fases houve modificação significativa na distribuição dos pacientes por classes funcionais (NYHA), provavelmente reflexo do número significativo de pacientes em classe funcional I ou II e da frequência de indivíduos com função sistólica preservada.

6.2 Avaliação das características do grupo com relação à função sistólica do ventrículo esquerdo

Na análise dos pacientes com função sistólica preservada ou não, os parâmetros clínicos, de qualidade de vida, radológicos, ecocardiográficos e neuro-hormonais foram significativamente piores naqueles com FEVE > 45%. O escore de Framingham apresentou valores mais altos e a distribuição por classe mostrou mais prevalência de doença mais grave naqueles com FEVE > 45%.

A pressão arterial foi significativamente mais baixa, como também o nível sérico de hemoglobina, apesar de não ter havido diferença na incidência de anemia entre os grupos. Esse fato tem grande importância porque níveis séricos de hemoglobina mais baixo aumentam o trabalho cardíaco, a atividade do simpático e do SRAA, com conseqüente aumento no remodelamento miocárdico (GIL *et al.*, 2005; OKONKO *et al.*, 2005), e vários mecanismos patogénéticos, tais como reduzida absorção de ferro, perdas de sangue, hemodiluição, atividade inflamatória das citocinas, produção deprimida ou resistência à ação da eritropoetina (GIL *et al.*, 2005; OKONKO *et al.*, 2005).

Sales *et al.* (2005) descreveram que nos pacientes internados por IC descompensada a anemia foi um marcador independente de mortalidade durante a internação. Pacientes com FEVE < 45% apresentaram pior clearance de creatinina, mais prevalência de insuficiência renal, além de correlação positiva entre a função renal com a cardíaca. Pacientes com IC têm diminuição da função renal em conseqüência da diminuição da perfusão renal e da atividade neuro-hormonal (EZEKOWITZ *et al.*, 2004; GIL *et al.*, 2005).

A associação de IC e insuficiência renal piora o prognóstico e dificulta a terapêutica (EZEKOWITZ *et al.*, 2004). Tratamento da IC com iECA pode, inicialmente, diminuir a função renal por inibição da ação da angiotensina. A ação da angiotensina ajuda na manutenção da perfusão renal (KNIGHT *et al.*, 1999). A associação de iECA e betabloqueador pode prevenir esse efeito colateral (KNIGHT *et al.*, 1999). Nessa fase do estudo, nenhum paciente usava betabloqueador. Percebeu-se, adicionalmente, que os níveis de hemoglobina correlacionaram-se positivamente com clearance de creatinina e negativamente com BNP, o que reforça a inter-relação neuro-hormonal com a função ventricular.

No estudo eletrocardiográfico houve mais frequência de extra-sístolia ventricular e o tempo de condução átrio-ventricular foi maior no grupo com FEVE < 45%. A incidência de morte súbita foi maior nos pacientes com VO₂ máximo diminuído, disfunção ventricular, aneurisma vorticilar (BESTETTI *et al.*, 1996; MADY *et al.*, 1994; RASSI JR. *et al.*, 1995). A frequência cardíaca foi significativamente mais alta nos pacientes com FEVE < 45% e bradicardia foi mais prevalente naqueles com FEVE > 45%. Esses achados reforçam ação neuro-hormonal mais intensa nos pacientes com função sistólica não preservada.

O nível sérico de BNP foi significativamente mais alto nos pacientes com função não preservada, todavia, os marcadores de função inflamatória e os anticorpos não mostraram diferença entre os grupos, provavelmente porque os primeiros se relacionam à fisiopatologia e os últimos à patogênese da IC. A correlação inversa do MCP1 com a FEVE pode reforçar essa hipótese. Quanto aos marcadores de remodelagem miocárdica observados pela ecocardiografia, todos se mostraram mais evidentes no grupo com FEVE < 45%, corroborando a maior atividade neuro-hormonal nesses pacientes (MADY *et al.*, 1999).

6.3 Avaliação telerradiológica do tórax

A fase I apresentou significante redução no ICT, fato também observado no SOLVD *Study*, no diâmetro da artéria pulmonar direita (DAPd) e também no padrão de distribuição vascular pulmonar. O padrão de distribuição vascular pulmonar invertida demonstrou correlação positiva com o BNP, o que sugere que o BNP acrescentou pouco ao que já se sabe a partir da informação oferecida pela telerradiografia do tórax. O ICT

correlacionou-se positivamente com o VED e negativamente com a FEVE, exibindo sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo com boa acurácia para o diagnóstico da disfunção ventricular esquerda.

Perez *et al.* (2003) referenciaram sensibilidade de 50%, especificidade de 80,5%, valor preditivo positivo de 51,2% e negativo de 79,8%, considerando o ICT de baixa acurácia para o diagnóstico da disfunção ventricular esquerda.

Na fase II não se observou melhora adicional significativa nos parâmetros radiológicos, talvez pela intensidade da melhora ocorrida anteriormente e pelo tempo de observação (quatro meses) não ter sido suficiente. Não houve, entretanto, acentuação dos fenômenos congestivos pulmonares após a associação do carvedilol.

6.4 Avaliação ecocardiográfica

O estudo ecocardiográfico demonstrou na fase de iSRAA redução significativa do VES e do índice de Tei, mas não da FEVE ou do VED. Essa ocorrência provavelmente deveu-se à existência de pacientes com função sistólica preservada, nos quais os mecanismos compensatórios da resposta neuro-hormonal pode não ter sido tão importantes. Entretanto, a subanálise com apenas pacientes com FEVE $\leq 45\%$ revelou melhora significativa da função sistólica após iSRAA. Esse fato é consistente com resultados encontrados a partir de pacientes não chagásicos (CONSENSUS 1, 1987; SAVE, 1992; SOLVD 1, 1991; SOLVD 2, 1992; VHeFT 1, 1986; VHeFT II, 1990) e chagásicos.

Khoury *et al.* (1996) e Roberti *et al.* (1992) estudaram os efeitos dos iECA em pacientes com CCC e relataram melhora nas funções sistólica e diastólica e nos parâmetros neuro-hormonais (KHOURY *et al.*, 1996; ROBERTI *et al.*, 1992).

Na CCC, pouca evidência existe em relação à segurança e eficácia dos betabloqueadores. Davila *et al.* (1995) usaram metoprolol em pacientes com CCC, classe funcional NYHA III/IV e constataram significativa melhora na FEVE, VES e nos níveis séricos de norepinefrina. Em outro estudo, apresentado na forma de resumo, o carvedilol foi usado em pacientes com CCC e os dados indicaram segurança e melhora da FEVE (ALBUQUERQUE *et al.*, 2003). Nesses estudos, entretanto, não havia grupos-controle.

Na presente pesquisa, houve tendência de aumento na FEVE no grupo tratado com carvedilol, o que não foi observado no grupo placebo. Esse resultado parece ser devido a: a) resposta ao tratamento com iSRAA da primeira fase aumentando a FEVE limitou incrementos adicionais observáveis após uso do carvedilol; b) a amostra pode não ter sido grande o suficiente para demonstrar o objetivo procurado; c) talvez o tempo de observação de quatro meses tenha sido pouco para a reversão da remodelagem miocárdica.

O índice de Tei reduziu-se após a iSRAA, mas não após carvedilol. No grupo carvedilol, a contração isovolumétrica e o tempo de relaxamento aumentaram significativamente, sem alteração no tempo de ejeção. Esse aumento no numerador da fórmula para cálculo do índice de Tei poderia explicar os resultados encontrados no grupo carvedilol.

6.5 Avaliação da resposta neuro-hormonal

No presente estudo, a forte correlação entre BNP e a FEVE e a significativa redução nos níveis do neuro-hormônio após iSRAA reforçam a idéia de que a patofisiologia da CCC é similar à de outras causas de IC. A análise da curva ROC

demonstrou sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de disfunção ventricular esquerda semelhantes às observadas em outras investigações com pacientes chagásicos.

Ribeiro *et al.* (2002) sugeriram que o BNP é sensível e específico no diagnóstico da disfunção cardíaca em pacientes com CCC. O BNP, embora tenha se declinado significativamente após a iSRAA, não sofreu redução adicional após a associação do carvedilol. Frantz *et al.* (2005) analisaram as concentrações do BNP em pacientes com ICC tratados com carvedilol após já terem sido medicados com iSRAA e verificaram redução nos níveis do BNP após seis meses de tratamento, mas nenhuma diminuição adicional foi vista após 12 meses de terapia. Yoshizawa, Yoshikawa e Nakamura (2004) afirmaram que o monitoramento das concentrações do BNP não constitui método de avaliar a resposta terapêutica aos betabloqueadores em pacientes com IC.

6.6 Avaliação da resposta inflamatória

Em estudos histopatológicos, detectam-se intenso e extenso infiltrado mononuclear no miocárdico de pacientes com CCC (BOGLIOLO, 1976; HIGUCHI *et al.*, 2003), podendo ser, pelo menos em parte, consequência dos altos níveis de quimiocinas (TEIXEIRA; GAZZINELLI; SILVA, 2002). Neste estudo os níveis do RANTES diminuíram significativamente após a iSRAA. Wolf *et al.* (1997) preconizaram que a síntese e expressão do RANTES eram estimuladas pela angiotensina II e que a iECA e os inibidores específicos de seus receptores tipo II (ATII) diminuía os níveis da quimiocina.

Leon, Wang e Engman (2003) avaliaram a intensidade da miocardite aguda em ratos infectados com *T. cruzi* após tratamento com captopril. A intensidade da inflamação,

necrose e fibrose do grupo tratado foi significativamente menor e houve aumento na sobrevida (LEON; WANG; ENGMAN, 2003).

Marino *et al.* (2004) avaliaram o uso de inibidores de receptores do RANTES (Met-Rantes) em ratos infectados pelo *T. cruzi*, encontrando redução da miocardite com melhora da sobrevida sem significante alteração da carga parasitária. Ramires *et al.* (2006) investigaram o uso da espironolactona em hamsters infectados pelo *T. cruzi* e detectaram diminuição da inflamação e remodelamento miocárdico, além de aumento da sobrevida. Considerando-se que a indução do RANTES tem sido demonstrada mediada pela angiotensina II, especula-se que a iSRAA pode exercer efeito benéfico no tratamento da CCC, prevenindo indução da quimiocina. O aumento dos níveis do RANTES, embora tenha sido expressivo após o uso do carvedilol, não foi significativamente maior do que o observado no grupo placebo.

O bloqueio dos receptores betadrenérgicos pode aumentar o RANTES (HALLSWORTH *et al.*, 2001), mas também reduzir a expressão do fator de necrose tumoral e da interleucina -1 β (OHTSUKA *et al.*, 2001), dois potentes indutores à produção da quimiocina. Desta forma, o β -bloqueio poderia ter efeito neutro nos níveis circulantes do RANTES.

A intensidade da resposta inflamatória parece estar relacionada com a gravidade da IC. Vários estudos vêm destacando a correlação entre os níveis séricos do MCP1 e a intensidade da disfunção ventricular esquerda. Aukrust *et al.* (1998) reportaram pela primeira vez a relação das quimiocinas IC. Observaram que as quimiocinas CC (MCP1, MIP1 α e RANTES) apresentavam significante elevação na IC com níveis mais elevados nas classes funcionais (NYHA) mais graves. Segundo esses autores, houve correlação inversa entre o MCP1 e o MIP1 α e a FEVE.

Talvani *et al.* (2004b) descreveram que o TNF α , principalmente, e o MCP1 correlacionaram-se inversamente com o grau de falência do ventrículo esquerdo. Ambos exibem adequada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da disfunção ventricular, embora o TNF α tenha apresentado melhores resultados. Aqui neste estudo a correlação inversa entre MCP1 e FEVE corrobora resultados já relatados e a relação deletéria entre a resposta inflamatória e disfunção ventricular na CCC.

6.7 Avaliação do comportamento dos anticorpos anti-receptores β 1 e muscarínicos M2

Desde a publicação inicial de Sterin Borda *et al.* (1976), muitos estudos vêm confirmando que anticorpos contra a segunda alça extracelular dos receptores adrenérgicos β 1 e muscarínicos M2 estão presentes em várias miocardiopatias e numa porcentagem menor de pessoas saudáveis (0-16%) - (GOIN *et al.*, 1994; 1997; JAHNS *et al.*, 2004; STERIN-BORDA *et al.*, 1988; WALLUKAT; WOLLEMBERGER, 1987).

Wallukat *et al.* (2000) relataram prevalência de anti β 1-ARAb e antiM2RAb na CCC e cardiopatia dilatada idiopática de 29 e 80%; e 77 e 36 a 50%, respectivamente. Fu (1996) salientou atividade na cardiopatia dilatada idiopática de anti β 1-ARAb e antiM2RAb em 31 e 39%, respectivamente. Essa grande variação pode ser explicada pela utilização de diferentes métodos de medida e pela falta de um ponto de corte da “normalidade” estabelecido, visto ser também detectável em pessoas saudáveis (JAHNS *et al.*, 2004). O presente estudo apontou alta prevalência e coexistência de ambos os anticorpos.

Vários autores têm referenciado que esses anticorpos podem estimular especificamente seus receptores *in vitro*. Fu (1996) mostrou que anticorpos antiM2RAb

extraídos de pacientes com cardiopatia dilatada idiopática exerceram efeito cronotrópico negativo em cultura de cardiomiócitos. Esse efeito foi sustentado por um período superior a cinco horas, diferentemente da estimulação pelo carbachol, um agonista colinérgico que produziu dessensibilização dos receptores em uma hora. O efeito cronotrópico negativo foi rápido e completamente inibido pela atropina.

Para Wallukat *et al.* (1991), a fração IgG proveniente de pacientes com cardiopatia dilatada idiopática poderia induzir efeito cronotrópico positivo em cultura de cardiomiócitos de ratos *in vitro*, ação inibida pelo metoprolol e bisoprolol. Podlowski *et al.* (1998) verificaram expressão dos receptores betadrenérgicos em cultura de cardiomiócitos de ratos, quando estimulados por anticorpos anti β 1-ARAb, semelhantemente àquela observada em corações de pacientes com cardiopatia dilatada.

Chiale *et al.* observaram forte correlação entre os anticorpos anti β 1-ARAb com arritmia ventricular e antiM2RAb com disfunção do nó sinuatrial em pacientes com CDI e CCC (CHIALE *et al.*, 1995; 2001).

Iwata *et al.* (2001) relataram estreita correlação entre anticorpos anti β 1-ARAb com arritmia ventricular grave e morte súbita. Outro estudo demonstrou que anticorpos provenientes de pacientes com CCC e arritmia complexa diminuíam o ritmo e induziam bloqueio da condução átrio-ventricular através da estimulação de receptores muscarínicos em corações isolados de ratos (OLIVEIRA *et al.*, 1997). A atividade desses anticorpos dependerá da quantidade de cada anticorpo circulante e também da densidade relativa dos receptores específicos em diferentes tecidos cardíacos (CHIALE *et al.*, 1995; 2001; FU 1996). O presente trabalho não encontrou correlação entre os níveis dos anticorpos com a frequência cardíaca, parâmetros eletro ou ecocardiográficos. Essa falta de correlação provavelmente pode ter sido devida à alta prevalência e coexistência de ambos os anticorpos no grupo estudado.

Como visto, após a iSRAA houve aumento significativo dos anticorpos anti β 1-ARAb e após a associação do carvedilol notou-se tendência à elevação adicional, fato não registrado no grupo placebo. Os anticorpos antiM2RAbs não se alteraram em nenhuma das fases.

A função sistólica e os parâmetros de remodelamento de pacientes com cardiopatia dilatada melhoraram após imunoabsorção dos anticorpos (WALLUKAT *et al.* 1996). O mesmo foi descrito por Muller *et al.* (2000), quando compararam a imunoabsorção de auto-anticorpos anti β 1 com terapia convencional para ICC (iECA + betabloqueador).

Magnussoon *et al.* (1994) mostraram que anti β 1-ARAb induzia aumento na frequência dos batimentos dos cardiomiócitos de ratos em cultura, mantido por mais de seis horas e diferentemente do isoproterenol, que levava à dessensibilização em uma hora. Observaram também que esse efeito estimulatório era inibido pelo bisoprolol. Também foi constatado que o isoproterenol não produzia dessensibilização em presença de anti β 1 – ARAb (MAGNUSSON *et al.*, 1994). Esse fato é importante na patogênese da IC, que resulta e é complicada pela expressão neuro-hormonal aumentada.

Os resultados aqui apresentados são instigantes porque revelam elevação dos anticorpos anti β 1-ARAb sem prejuízo da função sistólica ou dos parâmetros de remodelamento miocárdico. A melhora da função sistólica e o aumento dos anticorpos anti β 1-ARAb suscitam algumas questões:

- O aumento dos anticorpos anti β 1-ARAb seria resultado da inversão na tendência ao *down-regulation* e maior exposição da segunda alça dos receptores ao sistema imunológico? As drogas que inibem o SRAA produzem inversão no *down-regulation* (BRAUNWALD, 2001), mas este fato não é observado com

betabloqueadores de terceira geração, como o carvedilol (FREEDMAN; LEFKOWITZ, 2004).

- Os betabloqueadores e anti β 1-ARAb usam o mesmo sítio de ligação utilizado após β -bloqueio e, conseqüentemente, poderia aumentar o nível dos anticorpos?

Wallukat *et al.* (1991) relataram que antagonistas dos receptores eram capazes de remover os anticorpos de seus sítios de ligação.

Apesar das evidências demonstrando que a redução nos anticorpos por imunoabsorção contribui para a melhora da função sistólica, o aumento nos anticorpos anti β 1-ARAb não foi prejudicial à performance cardíaca? A neutralização farmacológica pelo betabloqueador dos anticorpos anti β 1 funcionalmente ativos, conforme sugerido por Jahns *et al.* (2004) e Magnusson *et al.* (1994), pode ser a explicação.

Existem, portanto, infinitas possibilidades que significam linhas de pensamento e pesquisa inéditas, que este estudo descortina.

6.8 Limitações do estudo

Este estudo tem algumas limitações. Na fase I, não se usou grupo-controle. A inclusão de pacientes com função sistólica preservada resultou em pequena amostra de pacientes com FEVE realmente diminuída. Não terem sido incluídas no estudo as análises da função diastólica, além das do índice de Tei, foi outra limitação. Além disso, em relação à análise dos anticorpos, não houve um marcador mais específico da expressão dos receptores adrenérgicos β 1 nem dos receptores colinérgicos M2. Novos estudos serão

necessários para determinar os efeitos desses tratamentos nos níveis de anticorpos circulantes, bem como a expressão de seus receptores.

7 CONCLUSÃO

“Que nome se dá àquela palavra, quando o dia já se levanta, como hoje, quando tudo se desfaz, onde o ar mal se respira e que tudo parece perdido sobre a cidade já devastada e os inocentes se matam uns aos outros, mas, em alguma esquina do dia que nasce, os primeiros culpados já começam a aparecer agonizantes? – É uma palavra belíssima.

Seu nome é aurora”

Jean Giraudoux, *Electra*-1937.

A otimização terapêutica com enalapril e espironolactona e a subsequente associação de carvedilol na evolução de parâmetros clínicos, hemodinâmicos, radiológicos, neuro-hormonais, inflamatórios e sobre a qualidade de vida no grupo estudado de pacientes com cardiopatia chagásica crônica evidenciaram que:

- É seguro o uso, nesses pacientes, das mesmas drogas preconizadas nos ensaios terapêuticos da insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatias de etiologias diversas à chagásica, nas doses recomendadas.
- São obtidos, nos pacientes chagásicos, resultados clínicos semelhantes aos dos grandes ensaios em outras cardiopatias, no que se refere à qualidade de vida e aos parâmetros ecocardiográficos, radiológicos, respostas neuro-hormonais e inflamatórios.
- Apesar de os resultados após o emprego do carvedilol não terem atingido, no presente estudo, resultados estatisticamente significativos, a ausência de deterioração da função hemodinâmica comparada à estabilidade na FEVE no grupo placebo indica que o uso desse medicamento produz benefícios com relação à função sistólica.
- O uso do carvedilol, mesmo que freqüentemente associado ao da amiodarona e ao de digoxina, não reduz significativamente a freqüência cardíaca.

A eficácia, a tolerabilidade e a segurança dos esquemas terapêuticos atualmente preconizados para o manejo clínico da insuficiência cardíaca, conforme aqui demonstrado, permitem concluir que a otimização terapêutica com enalapril, espironolactona e carvedilol parece ser benéfica, bem tolerada e segura no tratamento dos pacientes chagásicos com esse grau de acometimento orgânico-funcional cardíaco.

8 PROPOSIÇÕES FUTURAS

- Reavaliar todos os resultados conhecidos até o momento, em associação com novas dosagens neuro-hormonais - como as angiotensinas e a endotelina - que começarão ser feitas a partir de 2007.
- Manter acompanhamento e aumentar o tamanho do grupo para melhor análise dos resultados da segunda fase.
- Analisar os resultados do *holter* e relacioná-los com as respostas da estratégia terapêutica utilizada.
- Constituir modelo experimental para melhor entendimento das alterações observadas com RANTES e com os anticorpos anti-receptores adrenérgico e muscarínico.

REFERÊNCIAS

ADROGUÉ, H.J.; MADIAS, N.E. Hyponatremia 2000. **N Engl J Méd**, Boston, v.342: p.1581-1589, 2000.

ALBUQUERQUE, C.D. *et al.* Behalf of acordes trial investigators (ACORDES) Trial – Brazilian open label study with carvedilol to demonstrate efficacy and chronic heart failure, including a pilot subgroup with Chagas disease. **J Cardiac H Failure**, Philadelphia, v.9;n.5: p.S58, 2003. Abstract.

ALMEIDA, D.R. *et al.* Fisiologia e tratamento da insuficiência cardíaca. **Cardiologia Intensiva**, São Paulo, v.13: p.11-39, 2002.

ANDRADE, Z.A Chagas Disease: Pathology of Chronic Lesions. **Revista de Patologia Tropical**; [s.l.], v.31: p.151-160, 2002.

ARAUJO-JORGE, T.C. **Resposta imune inata, inflamatória e de fase aguda na doença de Chagas**. Doença de Chagas – Manual de Experimentação Animal, Tânia C Araujo-Joerge e Solange Lisboa de Castro, Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, cap.4.1: p.39-47, 2000.

ARGENTINA. Ministerio de Salud e Desarrollo. Programa de Salud Humana. Criterios de diagnostico electrocardiografico en la cardiopatia chagastica cronica. Buenos Aires. **Programa de Salud Humana**, 1p, 1985.

AUKRUST, P. *et al.* Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. **Circulation**; Dallas, v.97: p.1136-1143, 1998.

AUKRUST, P. *et al.* Chemokines in myocardial failure – pathogenic importance and potential therapeutic targets. **Clin Exp Immunol**, Philadelphia, v.124: p.343-345, 2001.

BESTETTI, R. *et al.* Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. **Cariology**, Basel, v.84;n.4-5: p.261-7, 1994.

BESTETTI, R.B. *et al.* Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. **Cardiology**, Basel, v.87: p.481-487, 1996.

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

BESTETTI, R.B. *et al.* Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. **General Cardiology**; New York, v.86: p.02-206, 1995.

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.

BORDA, E.S.; STERIN-BORBA, L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, Sidney, v.54: p.149-156, 1996.

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. Congestive heart failure: a half century perspective. **European Heart Journal**, London, v.22: p.825-836, 2001.

CHAGAS, C. Nova tripanosomíase humana. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v.1: p.15 90218, 1909.

CHAGAS, C.; VILLELA, E. Forma cardíaca da trypanosomíase americana. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.14: p.5-61, 1922.

CHIALE, P.A. *et al.* High prevalence of antibodies against beta 1- and beta 2-adrenoceptors in patients with primary electrical cardiac abnormalities. **J Am Coll Cardiol**, New York, v.26: p.864-9, 1995.

CHIALE, P.A. *et al.* Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. **Circulation**, Dallas, v.3;n.103(13): p.1765-71, Apr 2001.

CHIZNER, M.A. The diagnosis of heart disease by clinical assessment alone. **Dis Mon**, [s.l.], v.48: p.1-100, 2002.

CIBIS. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. CIBIS-II Investigators and committee. **Lancet**, London, v.353;n.9146: p.9-13, 1999.

COCA, S.G.; PERAZELLA, M.A. The role of aldosterone blockers in the management of chronic heart failure. **Am J Med Sci**, New York, v.330;n.4: p.176-83, 2005.

COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, Berlin, v.16,n.1: p.31-41, 1976.

COHN, J.N. *et al.* Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. **N Engl J Méd**, Boston, v.311: p.819, 1984.

COHN, J.N. *et al.* Effect of Vasodilator Therapy on mortality in cronic congestive heart failure. **N Eng J Med**, Boston, v.314: p.1547-52, 1986.

COHN, J.N. The sympathetic nervous system in heart failure. **J Cardiovasc Pharmacol**, [s.l.], v.14;n.57, 1989.

COHN, J.N.; JOHNSON, G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group (VHeFT2). **Circulation**, Dallas, 81(2 Suppl): III48-53, Feb. 1990.

COLUCCI, W.S. *et al.* Calcium channel blockers in congestive heart failure: theoretic considerations and clinical experience. **Am J Of Med**, Newton, v.78: p.9-17, 1985.

COLUCCI *et al.* Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. **Circulation**, Dallas, v.1; p.94.n.11: p.2800-6, Dec 1996.

COLUCCI, W.S.; BRAUNWALD, E. Pathophysiology of heart failure. *In*: BRAUNWALD, E (ed) **Heart Disease**. A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed, Philadelphia, WB Saunders, cap 13, p. 394-420, 1997.

CONSENSUS. The Consensus trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). **N Engl J Med**, Boston, v.316: p.1429-1435, 1987.

CUBILLOS-GARZON, L.A. *et al.* Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. **Am Heart J**, London, v.147, n.3: p.412-7, mar 2004.

DAVILA, D.F. *et al.* Plasma norepinephrine, myocardial damage and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease. **International Journal of Cardiology**, Sidney, v.52: p.145-151, 1995.

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.

DIAS, E.; LARANJA, F.S.; NOBREGA, G. Doença de Chagas. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.42: p.530-545, 1945.

DIAS, E.P.; RESENDE, L.M.H; SOARES, N.M.S. Diabetes *mellitus*: diagnóstico e classificação. **Revista de Clínica Médica**, São Paulo, v.1: p.341-347, 2001.

DIAS, J.C.P. Control of Chagas Disease in Brazil. **Parasitology**, Today; v.3,n.11, 1987.

DOURADO, K.C. *et al.* Assessment of quality of life in patients with chronic heart failure secondary to Chagas' cardiomyopathy, **Int J Cardiol**, Sidney, v.14;n.108(3): p.412-3, 2006.

ESPINOSA, R.A. *et al.* Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. **Int J Cardiol**, Philadelphia, v.30: p.195-202, 1991.

EZEKOWITZ, J. APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol**, New York, v.19;n.44(8): p.1587-92, Oct 2004.

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

FERREIRA, C.D. Aspectos radiológicos. cardiopatia chagásica. *In*: CANÇADO JR; CHUSTER, M. **Fundação Carlos Chagas**, Belo Horizonte, v.17: p.169-183, 1985.

FRANCIOSA, J.A. *et al.* Minoxidil in patients with left heart failure: contrasting hemodynamic and clinical effects in a controlled trial. **Circulation**, Dallas, v.70: p.63-69, 1984.

FRANTZ, L.P. *et al.* Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. **Am Heart J**, London, v.149: p.541-7, 2005.

FREEDMAN, N.J.; LEFKOWITZ, R.J. Anti β_1 -adrenergic receptor antibodies and heart failure: causation, not just correlation. **J Clin Invest**, Thorofare, v.113: p.1379-1382, 2004.

FREITAS, H. *et al.* β -Blockers for Chagas's Heart disease: the reduction in heart rate may not be associated to improvement in left ventricular ejection fraction and remodeling process. **JACC**, New York, Abstracts 184 A – Heart Failure, 1999.

FU, L.X. Anti- M2 muscarinic receptor autoantibodies and idiopathic dilated cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, Sidney, v.54: p.127-135, 1996.

GEIC - Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v.79: p.IV:1-30, 2002.

GHEORGHIADIS, M.; BONOW, R.O. Introduction and overview: beta-blocker therapy in the management of chronic heart failure. **Am J Med**, New York, v.110(suppl 7A): p.1S-5S, 2001.

GIL, P. *et al.* Cardio-renal insufficiency: the search for management strategies. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, Philadelphia, v.14;n.5: p.442-7, Sept 2005.

GOIN, J.C. *et al.* Identification of antibodies with muscarinic cholinergic activity in human Chagas' disease. **J Auton Nerv Syst**, [s.l.], v.47: p.45-52. Abstract, 1994.

GOIN, J.C. *et al.* Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. **FASEB J**, [s.l.], v.11: p.77-83, 1997.

GUIMARÃES, A.C. Aspectos eletrocardiográficos da cardiopatia crônica. Cardiopatia chagásica. Cançado JR, Chuster M. **Fundação Carlos Chagas**, Belo Horizonte, v.16: p.141-155, 1985.

HALLSWORTH, M.P. *et al.* β_2 adrenoceptor agonists inhibit release of eosinophil-activating cytokines from human airway smooth muscle cells. **British Journal of Pharmacology**, London, v.132: p.729-741, 2001.

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.; GIBBONS, R.J.; ANTMAN, E.M. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. **ACC/AHA Practice Guidelines**, [s.l.], 2001.

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.

IWATA, M. *et al.* Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, **J Am Coll Cardiol**, New York, v.37n.2: p.418-24, Feb. 2001.

JAHNS, R. *et al.* Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. **J Clin Invest**, Thorofare, v.113;n.10: p.1419-29, 2004.

JESSUP, M.; BROZENA, S. Heart Failure **N.Eng. J. Med**, Boston, v.348: p.2007-2018, 2003.

KHOURY, A.M. *et al.* Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. **Int J Cardiol**, Sidney, v.57: p.21-29, 1996.

KIERSZENBAUM, F. Is there autoimmunity in Chagas' disease? **Parasitol. Today**; v.1: p.4-6, 1985.

KIERSZENBAUM, F. Where do we stand on the autoimmunity hypothesis of Chagas disease? **Trends**, Charlottesville v.21,n.11: p.513-6, Nov. 2005.

KNIGHT, E.L. *et al.* Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). **Am Heart J**, London, v.138;n.5 Pt 1: p.849-55, Nov. 1999.

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

LAGUENS, R.P. *et al.* Chronic Chagas disease in the mouse. Transfer of the heart disease by means of immunocompetent cells. **Medicina**, Buenos Aires, v.40: p.43, 1981.

LARANJA, F.S. Evolução dos conhecimentos sobre a cardiopatia da doença de Chagas. **Mem Inst Oswaldo Cruz** Rio de Janeiro, v.47: p.605-669, 1949.

LARANJA, F.S. *et al.* Chagas' disease: A clinical epidemiologic and pathologic study. **Circulation**, Dallas, v.14: p.1035-1060, 1956.

LEON, S.J.; WANG, K.; ENGMAN, D.M. Captopril ameliorates myocardites in acute experimental Chagas disease. **Circulation**, Dallas, v.107: p.2264-69, 2003.

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

MACHADO, C.R.S. *et al.* Cardiac Autonomic Denervation in Congestive Heart Failure: Comparison of Chagas' Heart Disease With Other Dilated Cardiomyopathy. **Human Pathology**, Philadelphia, v.31,n.1, 2000.

MADY, C. *et al.* Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**, Dallas, v.90;n.6: p.3098-102, 1994.

MADY, C. *et al.* Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. **Am J Cardiol**, Bethesda, v.1;n.84(3): p.354-6, Aug 1999.

MAGNUSSON, Y. *et al.* Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. **Circulation**, Dallas, v.89;n.6: p.2760-7, Jun 1994.

MAGUIRE, J.H. Chagas' Disease – Can we stop the deaths? **N Engl J Med**; Boston, v.355; n.8: p.760-61, 2006.

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.

MARANTZ, P.R. *et al.* The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. **Circulation**, Dallas, v.77: p.607-612, 1988.

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

MARINO, A.M.P.N. *et al.* Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) antagonist (Met-RANTES) controls the early phase of Trypanosoma cruzi-elicited myocarditis. **Circulation**, Dallas, v.110: p.1443-49, 2004.

MATTLEMAN, P.R. *et al.* Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular fraction determined by radionuclide ventriculography. **J Am Coll Cardiol**, New York, v.7: p.417-420, 1993.

MERIT. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL. Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). **Lancet**, London, v.353: p.2001-2007, 1999.

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

MERIT. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL. Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). **Lancet**, London, v.353: p.2001-2007, 1999.

MILNE, E.N.C. *et al.* The vascular pedicle of the heart and the vena azygos.I. The normal subject. **Radiology**, [s.l.], v.152: p.1-8, 1984.

MILNE, E.N.C. *et al.* The radiologic distinction of cardiogenic and Noncardiogenic edema. **AJR**, Bethesda, v.144: p.879-894, 1985.

MULLER, J. *et al.* Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **Circulation**, Dallas, v.1;n.101(4): p.385-91, Feb 2000.

OHTSUKA, T. *et al.* Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. **JAAC**, New York, v.37;n.2: p.412-7, 2001.

OKONKO, D.O. *et al.* Anaemia of chronic disease in chronic heart failure: the emerging evidence. **Eur Heart J**, London, v.26;n.21: p.2213-4, Nov. 2005.

OLIVEIRA, S.F. *et al.* Sera from chronic chagasic patients with complex cardiac arrhythmias depress electrogenesis and conduction in isolated rabbit hearts, **Circulation**, Dallas, v.96,n.6: p.2031-37, 1997.

PACKER, M.J. *et al.* Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. **N Engl J Méd**, Boston, v.325: p.1468-1475, 1991.

PACKER, M. *et al.* Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. **Circulation**, Dallas, v. 100: p.2312-2318, 1999.

PACKER, M. *et al.* Effect of carvedilol on survival in severe heart failure. COPERNICUS. **N Eng J Méd**, Boston, v.344;n.22: p.1651-8, 2001.

PATEL, A.R. *et al.* Echocardiographic analysis of regional and global left ventricular shape in Chagas' Cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, Bethesda, v.82: p.197-202, 1998.

PEREZ, A.A. *et al.* Value of the radiological study of the thorax for diagnosing left ventricular dysfunction in Chagas' disease. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v.80;n.2: p.208-13, 202-7, Febr 2003.

PFEFFER, M.A. *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. **N Engl J Méd**, Boston, v.327: p.669-677, 1999.

PISTOLESI, M. *et al.* The vascular pedicle and the vena azygos. II. In cardiac failure. **Radiology**; [s.l.], v.152: p.9-17, 1984.

PITT, B. *et al.* For the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. **N Engl J Méd**, Boston, v.341: p.709-717, 1999.

PITT, B. *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with systolic left ventricular dysfunction after myocardial infarction (EPHESUS Study). **N Engl J Med**, Boston, v.348;n.14: p.1309-1321, 2003.

PODLOWSKI, S. Agonistic anti-beta1-adrenergic receptor autoantibodies from cardiomyopathy patients reduce the beta1-adrenergic receptor expression in neonatal rat cardiomyocytes. **Circulation**, Dallas, v.1;n.98(22): p.2470-6, Dec. 1998.

POOLE-WILSON, P.A. *et al.* A comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. **Lancet**, London, v.362: p.7-13, 2003.

PRATA, A.; LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E. Morte súbita. *In*: CANÇADO JR, C.M. (ed) Cardiopatia chagásica. Belo Horizonte, **Fundação Carlos Chagas**, p.114-120, 1985.

PRATA, A.; LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E. Características da morte súbita tida como não esperada na doença de Chagas. **Rev Soc Bras Med Trop**, Brasília, v.19: p.9-12, 1986.

PUIGBÓ, J.J. Chagas' heart disease. Clinical aspects. **Cardiologia**, São Paulo, v.52: p.91-96, 1968.

RAKOWSKI, H. *et al.* Canadian Consensus Recommendations for the Measurement and Reporting of Diastolic Dysfunction by Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, Cakut, v.9: p.736-60, 1996.

RAMIRES, F.J. *et al.* Aldosterone antagonism in an inflammatory state: evidence for myocardial protection. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, Birmingham, v.7;n.3: p.162-7, 2006.

RASSI JR., A. *et al.* Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. **Arq Brás Cardiol**, São Paulo, v. 65, n. 4, 1995.

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.

REMUZZI, G.; BENIGNI, A. Endothelins in the control of cardiovascular and renal function. **Lancet**, London, v.342: p.589, 1993.

RIBEIRO, A.L.P.; ROCHA, M.O.C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. **Rev Soc Bras Méd Trop**, Brasília, v.31,n.3: p.301-314, 1998.

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

ROBERTI, R.R. *et al.* Eur. Heart J. Chagas cardiomyopathy and captopril. **Eur Heart J**, London, v.13: p.966-970, 1992.

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.

ROMHILT, D.; ESTES, E. A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. **Am Heart J**, London, v.75: p.752, 1968.

ROSSI, M.A.; BESTETTI, R.B. The Challenge of Chagasic Cardiomyopathy. **Cardiology**, Basel, v.86: p.1-7, 1995.

ROSSI, M.A.; RAMOS, S.G., Coronary microvascular abnormalities in Chagas disease. **Am Heart J**, London, v.132: p.207-210, 1996.

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.

SALES, A.L. *et al.* Anemia as a prognostic factor in a population hospitalized due to decompensated heart failure. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v.84;n.3:p.237-40, Marc 2005.

SANGHI, P.; URETSKY, B.F.; SCHWARZ, E.R. Vasopressin antagonism: a future treatment option in heart failure. **Eur Heart J**, London, v.26; n.6: p.538-43, Mar, 2005.

SCHILLER, N.B. *et al.* Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography, v.2: p.358-367, 1989.

SCHRIER, R.W.; ABRAHAM, W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. **N Engl J Méd**, Boston, v.341;n.8, 1999.

SKINNER, H.A. *et al.* Identification of alcohol abuse using laboratory tests and a history of trauma. **Ann Intern Méd**, Philadelphia, v.101,n.6: p.847-851, 1984.

SOARES, J.F.; SIQUEIRA, A.L. **Comparando dois grupos**: introdução à estatística médica. Belo Horizonte: Soares, José F; Siqueira, Arminda Lúcia, 2ed: p.174-233, 2001.

SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. **N Engl J Méd**; Boston, v.325: p.293-302, 1991.

SOLVD Investgators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. **N Eng J Med**, Boston, v.327;n.10: p.685-91, 1992.

STERIN-BORDA, L. *et al.* Effect of chagasic sera on the rat isolated atrial preparation: immunological, morphological and function aspects. **Cardiovasc Res**, London, v.10;n.6: p.613-22. Abstract, 1976.

STERIN-BORDA, L. *et al.* Antibodies to β_1 - and β_2 -adrenoceptors in Chagas' disease. **Clin Exp Immunol**, Oxford, v.74: p.349-354, 1988. Abstract

TALVANI, A. *et al.* Elevated concentrations of CCL2 and tumor necrosis factor-alpha in chagasic cardiomyopathy. **Clin Infect Dis**, [s.l.], v.1;n.38(7): p.943-50, 2004b.

TEI, C. *et al.* New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function-a study in normals and dilated cardiomyopathy. **J Cardiol**, Philadelphia, v.26: p.357-366, 1995.

TEI, C. *et al.* Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular funtion. **J Am Soc Echocardiogr**, Cakut, v.9: p.838-847, 1996.

TEI, C. *et al.* Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. **J Am Coll Cardiol**, New York, v.10: p.169-178, 1997.

TEIXEIRA, M.M.; GAZZINELLI, R.T.; SILVA, J.S. Chemokines, inflammation and Trypanosoma cruzi infection. **Trends Parasitol**, Charlottesville, v.18;n.6: p.262-5, 2002.

THE CRITERIA COMMITTEE OF THE NEW YORK HEART ASSOCIATION. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 8ed. Boston, Little Brown, 334p., 1979.

THOMASON, J.W.W. *et al.* Appraising pulmonary edema using supine chest roentgenograms in ventilated patients. **Am J Respir Crit Care Méd**, New York, v.157: p.1600-1608, 1998.

THOMPSON, D.R.; YU, C.M. Quality of life in patients with coronary heart disease I: assessment tools. **Health Qual Life Outcomes**, Washington, v.1, n.1: p.42, 2003.

TORRES, F.W. *et al.* Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas heart disease. **Am Heart J**, New York, v.129:p.995-1001, 1993.

VASAN, R.S. *et al.* Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction. The Framingham Heart Study. **Circulation**, Dallas, 2003.

WALLUKAT, G.; WOLLENBERGER, A. Effects of the serum gamma globulin fraction of patients with allergic asthma and dilated cardiomyopathy on chronotropic beta adrenoceptor function in cultured neonatal rat heart myocytes. **Biomed Biochim Acta**, Copenhagen, v.6;n.8-9: p.S634-9, 1987. Abstract

WALLUKAT, G. *et al.* Autoantibodies against the beta-adrenergic receptor in human myocarditis and dilated cardiomyopathy: beta-adrenergic agonism without desensitization. **Eur Heart J**, London, v.12 Suppl D: p.178-81, 1991.

WALLUKAT, G. *et al.* Autoantibodies against the beta- and muscarinic receptors in cardiomyopathy. **Herz**, [s.l.], v.25;n.3: p.261-6, May 2000.

WALLUKAT, G. *et al.* Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. **Int J Cardiol**, Sidney, v.54;n.2: p.191-5, 1996.

WARD, R.P, ANDERSON, A.S. Slowing the progression of CHF. Drug therapy to correct neurohormonal abnormalities. **Postgraduate Medicine**, Minneapolis, v.109;n.3, 2001.

WARE JR, J.E. SF-36 health survey update. **Spine**, [s.l.], v.15;25,n.24: p.3130-9, Dec 2000.

WEBER, K.T. Aldosterona in heart failure. **N Engl J Méd**, Boston, v.245: p.1689-1697, 2001.

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

WOLF, G. *et al.* Angiotensin II stimulates expression of the chemokine in rat glomerular endothelial cells. **J Clin Invest**, Thorofare, v.100,n.5: p.1047-58, 1997.

YOSHIZAWA, A.; YOSHIKAWA, T.; NAKAMURA, I. Brain natriurético peptide response is heterogeneous during β -blocker therapy for congestive heart failure. **J Card Fail**, Philadelphia, v.10;n.4: p.310-315, 2004.

Sites:

<http://www.prossiga.br/chagas/>

APÊNDICES E ANEXOS

Apêndice A

Termo de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO DE PESQUISA CLÍNICA

TÍTULO: “Avaliação da função hemodinâmica, das respostas neuro-humorais e inflamatórias em pacientes chagásicos com miocardiopatia dilatada, sob tratamento clínico otimizado com e sem bloqueio betadrenérgico com carvedilol”.

INTRODUÇÃO: antes de aceitar para participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda as seguintes explicações sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções deste estudo.

OBJETIVO: avaliar o funcionamento do coração, as respostas hormonais e inflamatórias em pacientes chagásicos com cardiopatia dilatada, ou seja, coração crescido, sob tratamento clínico otimizado ou acrescido de betabloqueador (carvedilol).

RESUMO: a doença de Chagas leva ao acometimento do coração e está entre as principais causas de problemas cardíacos em nosso meio, com profundas consequências médicas, sociais e trabalhistas. Como ocorre, o problema cardíaco ainda não é completamente entendido, havendo a necessidade de novos estudos para melhor esclarecimento. O coração crescido, com diminuição da força para impulsionar o sangue para frente, leva à diminuição da velocidade de deslocamento do sangue que transporta oxigênio e alimento para os órgãos e células. O objetivo desta pesquisa é estudar o efeito de alguns remédios (enalapril, carvedilol, espironolactona, digoxina) que podem aumentar e melhorar a capacidade de funcionamento do coração em pacientes chagásicos.

PROCEDIMENTO: a sua participação nesta pesquisa necessita que você compareça ao Ambulatório de doença de Chagas para consulta, exame médico e retirada de sangue na veia do braço, sempre que for solicitado. Além disso, deverá tomar todos os remédios conforme orientação do seu médico. Após a conclusão da pesquisa, dependendo do

resultado final, se favoráveis todos passarão a tomar o remédio todos os dias. Você deverá, ainda, comparecer ao Hospital das Clínicas para fazer ecocardiograma, exame bem conhecido e sem risco à sua saúde e que será feito por cardiologistas treinados, em ambiente equipado com todos os aparelhos de segurança. Deverá também comparecer ao Serviço de Radiologia para realização de radiografia simples do tórax em duas posições e ao Laboratório Central do Hospital das Clínicas para colher sangue da veia do braço para exames de rotina, como glicose, função dos rins, do fígado, da tireóide, além das dosagens de norepinefrina, BNP, citocinas e quimiocinas. Nesse mesmo material (o sangue retirado), faremos exame das características dos receptores da adrenalina em seu material genético, caso você concorde. Se você concordar, esse material será guardado para estudos futuros (quando poderemos avaliar novos genes do sistema imune que forem sendo descobertos). Todos os resultados serão guardados e analisados com objetivos éticos e científicos.

DESCONFORTOS: 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 estudo radiológico é de baixo risco, com baixa exposição à radiação, estando contra-indicado na gravidez. Além disso, todos os remédios utilizados já são bem conhecidos, inclusive o carvedilol, sendo infreqüente a ocorrência de efeitos colaterais de importância. Mesmo assim, consultas clínicas serão feitas de rotina, e freqüentemente, para diminuir essa possibilidade.

BENEFÍCIOS: a sua participação poderá contribuir para o conhecimento do tratamento da doença de Chagas no coração, podendo melhorar o tratamento dessa enfermidade.

CONFIDENCIALIDADE: 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.

DESLIGAMENTO: 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: poderá ser feito pelos telefones a seguir e para quaisquer dúvidas ou necessidades relacionadas ao estudo.

- Residência: (0xx)31 3 441 62 11
- Celular: 031 9984 26 74
- Comitê de Ética em pesquisa da UFMG (0xx) 31 3248 9364)

ou pessoalmente no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas às terças e sextas-feiras pela manhã. Além disso, caso você tenha alguma dúvida sobre seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

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 1ª testemunha: _____

Assinatura da 2ª testemunha: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Apêndice B

Fichas para Coleta de Dados

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL BANCO DE DADOS EXAME CLÍNICO E LABORATORIAL

DADOS PESSOAIS

ORDEM ### REGISTRO #####
DATANSC1 <dd/mm/yyyy> DATAEXA1 <dd/mm/yyyy> IDADE1 ##
SEXO #
COR # 1BRANCA 2PARDA 3NEGRA
NOME _____

AVALIACAO CLINICA ETAPA I

PESOKG1 ##,# ALTURA1 ###
ASC1 #,###
PALPITA1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
PALPREP1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
ESFPEQ1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
ESFMED1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
ESFGRAN1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
ESPORA1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
SEMANA1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
DIARIA1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
DORTORA1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
ANGINOS1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
ATIPICA1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
PRESINC1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
SINCOPE1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
ORTOP1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
DPN1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
EXCAPCI1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
FC>1001 # 0AUSENTE 1PRESENTE
EDEMIII1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
1+1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
2++1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
3+++1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
4++++1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
JUGUIN1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
JUGUING1 # 1+/+++ 2++/+++ 3+++ /+++
REFLUHJ1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
HEPATO1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
3cmRCD1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

3-6cRCD1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 +6cmRCD1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 CREPPUL1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 1/3INF1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 1/3MED1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 1/3SUP1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 BULHACE1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 B3+1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 B4+1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 B3+B41 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 SOMA1 ###
 DISFAGI1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 CONST1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 FC1 ###
 PASDEC1 ### PASSENT1 ### PASORTO1 ###
 PADDEC1 ### PADSENT1 ### PADORTO1 ###
 ICTNVNP1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 ICTDESE1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 PROPUL1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 VALVU1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 ES2MIN1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 m3ESMIN1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 M3ESMN1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 SOPRORE1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 GRAU1 ##
 SIBILOS1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

MEDICACAO EM USO

DATAMED <DD/MM/YYYY>

ETAPA1

ENALAPR1 # 0-0 1-5+0 2-5+5 3-10+0 4-10+10 5-0+10 6-20+0 7-0+20 8-10+20 9-20+20

FUROSEM1 # 0-0 1-10+0 2-10+10 3-20+20 4-40+0 5-40+20 6-40+40 7-80+40 8-80+00 9-80+80

10-160+160

ESPIRON1 # 0-0 1-12,5 2-25 3-50

DIGOXIN1 # 0-0 1-0,125 2-0,25

AMIODAR1 # 0-0 1-100 2-200 3-300 4-400 5-600

WARFARI1 # 0-0 1-2,5 2-5 3-7,5 4-10 5-15

CARVEDI1 # 0-0 1-3,125+0 2-3,125+3,125 3-3,125+6,25 4-6,25+6,25 5-6,25+12,5

6-12,5+12,5 7-12,5+25 8-25+25

LOSARTA1 # 0-0 1-50+0 1-50+50

CAPTOPR1 # 0-0 1-6,25+0 1-6,25+0 3-6,25+6,25+6,25 4-12,5+0+0 5-12,5+0+12,5 6-12,5+12,5+12,5 7-25+0+0 8-25+0+25 9-25+25+25 10-50+0+50 11-50+50+50

HCTZ1 # 0-0 1-12,5 1-25 3-50

OUTROS1

AVALIACAO LABORATORIAL

DATALAB1 <DD/MM/YYYY>

ETAPA1

HB1 ##,#

TSH1 #,##

T4L1 ##.##

CREAT1 ##,##

UR1 ###

NA+1 #####

K+1 #,##

MG2+1 #,##

CA2+1 ##,##

GLICJEJ1 #####

POSDEX1 #####

TGO1 ###

TGP1 ###

FA1 ###

URICO1 #,#

**FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
BANCO DE DADOS PARA QUALIDADE DE VIDA**

DADOS PESSOAIS

ORDEM ### REGISTRO #####

NOME _____

QUALIDADE DE VIDA E CLASSE FUNCIONAL ETAPA 1

DATA1 <dd/mm/yyyy>

SFCAPFU1 ###,#

SFLIMFI1 ###,#

SFDOR1 ###,#

SFESTGE1 ###,#

SFVITAL1 ###,#

SFASPSP1 ###,#

SFSMENT1 ###,#

MINLIVH1 ###,#

CLASFUN1 #

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
BANCO DE DADOS ELETROCARDIOGRAFIA

DADOS PESSOAIS

ORDEM ###	REGISTRO #####
NOME	

ECG EATPA 1

DATAECG1 <DD/MM/YYYY>

FCECG1 ###
P1 #.###
PR1 #.###
QRS1 #.###
QT1 #.###
QTC1 #.###
BRADSI1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
EXVMO1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
EXVPOL1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
DUPLA1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
TVNS1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
TVS # 0AUSENTE 1PRESENTE
EXSUI1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
EXSUPAR1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
FIBAT1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
FLUTAT1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
TACAT1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
BIRD1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
BCRD1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
BRDHBAE1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
BRDHBPE1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
HBAE1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
HBPE1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
BIRE1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
BCRE1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
BAV1GR1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
BAVMI1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
BAVMII1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
BAVT1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
AREPINS1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
ARESBEP1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
ARESEND1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
BAIXAVO1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
INATSEP1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
INAINF1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
MARCPSS1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
DVII1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

**FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
BANCO DE DADOS – EXAME RADIOLÓGICO**

DADOS PESSOAIS

ORDEM ### REGISTRO #####

NOME _____

EXAME RADIOLOGICO ETAPA 1

DATARX1 <DD/MM/YYYY>

1 CARCTERISTICA DO RX ETAPA 1

RXTORAX1 # 0NORMAL 1ALTERADO

3 POSICIONAMENTO ETAPA 1

POSIPAC1 # 0RODADO 1SATISF

4 PENETRACAO ETAPA 1

PENRX1 # 1SATISF 2POUCPEN 3MUITPEN

5 INDICE CARDIOTORACICO ETAPA 1

TARCARD1 ##.###

DTX1 ##.###

IDCARTO1 #,##

6 PEDICULO VASCULAR ETAPA 1

IMPRES1 # 0NO 1+ 2++ 3+++

(MEDIDA DA ARTERIA PULMONAR DIREITA)

MEDLDI1 ##.##

(MEDIDA DA AZIGOS - SE OBSERVADA)

MEDAZI1 ##.##

7 VOLUMES PULMONARES (da borda inferior da primeira costela ate o apice do hemidiafragma)

VOLPULD1 ##,##

VOLPULE1 ##,##

8 ANORMALIDADES HILARES

ANORILA1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

AUMTAM1 # 0NO 1+ 2++ 3+++

AUMDENS1 # 0NO 1+ 2++ 3+++

BORRAME1 # 0NO 1+ 2++ 3+++

9 DISTRIBUICAO DO FLUXO SANGUINEO

NORMAL1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

INVERTI1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

BALANC1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 OBSCDEM1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

10 BORRAMENTO PERIBROQUIAL

BORPERB1 # 0AUSENTE 1+(LEVE) 2++(MODERADO) 3+++ (GRAVE)

11 LINHAS SEPTAIS

LINSEPT1 # 0AUSENTE 1PRESENTE
 TERSUP1 # 0NO 1+ 2++ 3+++
 TERMED1 # 0NO 1+ 2++ 3+++
 TERINF1 # 0NO 1+ 2++ 3+++

12 ESPESSAMENTO DE CISSURAS

ESPESCI1 # 0NO 1+ 2++ 3+++

13 DISTRIBUIÇÃO DAS DENSIDADES PULMONARES

DDENSPU1 # 0AUSENTE 1CENTRAL 2UNIFORM 3SALTPER

TERSUP1 # 0NO 1+ 2++ 3+++

TERMED1 # 0NO 1+ 2++ 3+++

TERINF1 # 0NO 1+ 2++ 3+++

13 DERRAME PLEURAL

DERPLEU1 # 0AUSENTE 1BIL 2UNID 3UNIE

14 BROCOGRAMA AEREO

BRONCAE1 # 0AUSENTE 1+ 2++ 3+++

15 EDEMA PULMONAR

EDEMA1 # 0AUSENTE 1+ 2++ 3+++

16 SOMATORIO

SOMATOR1 ##

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
BANCO DE DADOS – RESULTADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

DADOS PESSOAIS

ORDEM ### REGISTRO #####
 NOME _____

ECOETAPA 1

DATAECO1 <DD/MM/YYYY>

ASC1 #.###

AO1 ###

AE1 ###

VD1 ###

VED1 #####

VEDASC1 ##,##

VES1 #####

SIVD1 ###

PPD1 ###

VOLDIAF1 ##### ML

VOLSISF1 ##### ML

FESMOD1 ###

MASSA1 ##### Gr

MASSASC1 ##,## GrM2

ESPREL1 #,#####

CONTRAT1 # 0NORMAL 1DISFGLO 2DISFSEG 3DISFMI

DISMIO1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

DISFGLO1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

DIFSEG1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

DISFMI1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

ALTSEG1 # 1APICAL 2INFER 3POSTER 4INFPOST 5INFPOSAPI
 6POSAPIC 7INFAPIC

ALTAPIC1 # 0NAO 1HIPOC 2ACINES 3DISCIN 4ANEUR

ALTINF1 # 0NAO 1HIPOC 2ACINES 3DISCIN 4ANEUR

ALPOST1 # 0NAO 1HIPOC 2ACINES 3DISCIN 4ANEUR

ALTSEPA1 # 0NAO 1HIPOC 2ACINES 3DISCIN 4ANEUR

ALTSEPI1 # 0NAO 1HIPOC 2ACINES 3DISCIN 4ANEUR

ALTANT1 # 0NAO 1HIPOC 2ACINES 3DISCIN 4ANEUR

ALTLAT1 # 0NAO 1HIPOC 2ACINES 3DISCIN 4ANEUR

SCORFVE1 #.##

DISFDIA1 # 0NAO 1RDA 2PSEUDON 3RESTRT

DISFDI1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

RDA1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

PSEUDON1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

RESTRT1 # 0AUSENTE 1PRESENTE

DISVD1 # 0NAO 1HIPOC 2ACINES 3ANEUR

PRETROV1 # 0NAO 1SIM

ALTVALV1 # 0NAO 1PROLM 2IM 3IAO 4IAOIM 5ITIM 6IT
 IM1 # 0NAO 1DISCRETA 2LEVE 3LEVMOD 4MODERD 5MODGRV
 6GRV
 IT1 # 0NAO 1DISCRETA 2LEVE 3LEVMOD 4MODERD 5MODGRV
 6GRV
 IAO1 # 0NAO 1DISCRETA 2LEVE 3LEVMOD 4MODERD 5MODGRV
 6GRV

FLUXMITR1

EMITCMS1 ###,##

VELOCIDADE DA ONDA E MITRAL - ETAPA 1

AMITCMS1 ###,##

VELOCIDADE DA ONDA A MITRAL - ETAPA 1

AMITIN1 #####

EA1 #,###

RELACAO ONDA E/A MITRAL - ETAPA 1

DT1 #####

TEMPO DE DESACELERACAO DA ONDA E MITRAL - ETAPA 1

TRIV1 #####

TEMPO DE RELAXAMENTO ISOVOLUMETRICO VENTRICULO E - ETAPA 1

FLUXVPUL - ETAPA 1

SP1 ###,##

VELOCIDADE DE PICO DA ONDA SISTOLICA DO FLUXO DE V. PUL - ETAPA 1

DP1 ###,##

VELOCIDADE DE PICO DA ONDA DIASTOLICA DO FLUXO DE V PUL. - ETAPA
 1

RAP1 ###,##

VELOC. PICO DA ONDA DE REVERSO ATRIAL DO FLUXO DE V. PUL - ETAPA 1

RAI1 ###,##

INTERVALO DE DUR. ONDA DE REVERSO ATRIAL DO FLUXO V. PUL - ETAPA
 1

SPDP1 #,#####

RAPAMIT1 ###

TVIS1 ##,##

INTEGRAL FLUXO DE VELOC ONDA SISTOLICA DO FLUXO V. PUL - ETAPA 1

TVISD1 ##,##

INTEGRAL FLUXO DE VELOC ONDA DIASTOLICA FLUXO DE V. PUL - ETAPA
 1

INDSIST1 #,#####

INDSIST1 = TVIS1/ TVIS1 + TVID1.

INDICE DE FUNCAO-DIASTÓLICA (INDICE DE TEI) - ETAPA 1

AVE1 #####

BVE1 #####

AVD1 #####

BVD1 #####

IFSDVE1 #,#####

IFSDVD1 #,####

COLOR MODE - ETAPA 1

VPE1 ##,##

EMITVPE1 ##,###

VELOC PROPAGACAO DE FLUXO DE ENCHIMENTO RAPIDO NO VE

ANALISE ATRAVES DO DOPPLER TECIDUAL - ETAPA 1

ESEPA1 ##,##

ESEPB1 ##,##

ESEPC1 ##,##

ENTSE1 #

ESEPCMS1 ##,###

EMITSEP1 ##,###

EVELOCIDADE TECIDUAL NA FASE DE ENCHIMENTO RAPIDO DO VE, AO NIVEL DO ANEL VALVAR MITRAL

SEP DE PAREDE SEPTAL

ASEPA1 ##,##

ASEPB1 ##,##

ASEPC1 ##,##

ENTSEPA1 #

ASEPCMS1 ##,###

A VELOC TECIDUAL NA FASE DE CONTRACAO ATRIAL, AO NIVEL DO ANEL VALVAR MITRAL

EASEP1 ##,####

SSEPA1 ##,##

SSEPB1 ##,##

SSEPC1 ##,##

ENTSEPS1 #

SSEP1 ##,###

S VELOC SISTOLICA TECIDUAL AO NIVEL DO ANEL VALVAR MITRAL INF DE PAREDE INFERIOR

EINFA1 ##,##

EINFB1 ##,##

EINFC1 ##,##

ENTINFE1 #

EINF1 ##,###

EMITINF1 ##,####

AINFA1 ##,##

AINFB1 ##,##

AINFC1 ##,##

ENTINFA1 #

AINF1 ##,###

EAINF1 ##,####

SINFA1 ##,##

SINFB1 ##,##

SINFC1 ##,##

ENTINFS1 #

SINFCMS1 ##,###

LAT DE PAREDE LATERAL

ELATA1 ##,###
 ELATB1 ##,###
 ELATC1 ##,###
 ENTLATE1 #
 ELATCMS1 ##,###
 EMITLAT1 ##,####
 ALATA1 ##,###
 ALATB1 ##,###
 ALATC1 ##,###
 ENTLATA1 #
 ALATCMS1 ##,###
 EALAT1 ##,####
 SLATA1 ##,##
 SLATB1 ##,##
 SLATC1 ##,##
 ENTLATS1 #
 SLATCMS1 ##,###
 ANT DE PAREDE ANTERIOR
 EANTA1 ##,###
 EANTB1 ##,###
 EANTC1 ##,###
 ENTANTE1 #
 EANTCMS1 ##,###
 EMITANT1 ##,###
 AANTA1 ##,###
 AANTB1 ##,###
 AANTC1 ##,###
 ENTANTA1 #
 AANTCMS1 ##,###
 EAANT1 ##,####
 SANTA1 ##,###
 SANTB1 ##,###
 SANTC1 ##,###
 ENTANTS1 #
 SANTCMS1 ##,###
 POST DE PAREDE POSTERIOR
 EPOSTA1 ##,###
 EPOSTB1 ##,###
 EPOSTC1 ##,###
 ENTPOST1 #
 EPOST1 ##,###
 EMITPOS1 ##,####
 APOSTA1 ##,###
 APOSTB1 ##,###
 APOSTC1 ##,###
 ENTPOSA1 #
 APOST1 ##,###
 EAPOST1 ##,####
 SPOSTA1 ##,###
 SPOSTB1 ##,###

SPOSTC1 ##,###
ENTPOSS1 #
SPOSTCM1 ##,###

Apêndice C

Artigos Elaborados a partir da tese

Artigo 1

Publicado no American Heart Journal (Am Heart J. 2007;153:544.e1-544.e8).

Resumo apresentado no Congresso Mundial de Cardiologia – Barcelona 2006, e no Congresso Brasileiro de Cardiologia – Recife 2006-11-04.

Premiado como melhor trabalho da Reunião de Pesquisa em Doença de Chagas e Leishmanioses – Uberaba 2006

A Randomized Trial of Carvedilol after Renin-Angiotensin System Inhibition in Chronic Chagas Cardiomyopathy

Authors:

FA. Botoni¹, PA. Poole-Wilson², AL. Ribeiro¹, DO. Okonko², BMR. Oliveira¹, MM. Teixeira¹, AM. Reis¹, MOC. Rocha¹ - (1) Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil (2) National Heart and Lung Institute, London - Uk, United Kingdom

Background: chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) causes substantial morbidity and mortality in Latin America. Whether RAS inhibition and β -blockers are safe and beneficial has been challenged because of the lack of formal trials.

Methods: we conducted a double-blind, placebo-controlled randomised trial in 42 patients with *Trypanosoma cruzi* infection and cardiomyopathy. All patients received enalapril, uptitrated to 20mg bid, and spironolactone 25mg od. Subsequently, 20 patients were randomly assigned to placebo and 19 to carvedilol up-titrated to 25mg bid. The primary endpoint was change in LVEF after RAS inhibition and after addition of carvedilol. Secondary endpoints were change in other echo parameters, Framingham score (FSc), quality of life (SF36), NYHA class, radiographic indices, BNP, chemokines and safety endpoints.

Results: optimisation of RAS inhibition was safe, hemodynamically well-tolerated, and associated with improvements in FSc ($p=0.001$), quality of life, and reductions in the cardiothoracic index ($p=0.002$), BNP ($p=0.032$) and RANTES ($p=0.001$). LVEF increased by 2.3% ($p=0.25$); in patients with $LVEF \leq 45\%$ the increase was 2.8% ($p=0.017$). Treatment with carvedilol was associated with

a trend towards an increase in LVEF (absolute difference between groups 2.3%, $p=0.094$). The addition of carvedilol was safe, haemodynamically well-tolerated, and not associated with symptomatic bradycardia.

Conclusion: in patients with CCC optimisation of treatment with enalapril and spironolactone followed by the addition of carvedilol, was safe and associated with benefits in cardiac function and clinical status. Larger trials are needed to show effects on mortality and/or hospitalisation.

Artigo 2

Resumo apresentado no Congresso Brasileiro de Cardiologia – Recife 2006-11-04, e na Reunião de Pesquisa em Doença de Chagas e Leishmanioses – Uberaba 2006

Clinical, Echocardiographic, Neurohormonal and Inflammatory Differences Between Chagas Cardiomyopathy Patients with and without Preserved Left Ventricular Systolic Function.

Authors:

FA. Botoni¹, PA. Poole-Wilson², DO. Okonko², BMR. Oliveira³, MM. Teixeira³, AM. Reis³, AL. Ribeiro³, MOC. Rocha³ - (1) Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil (2) Clinical Cardiology, NHLI, Imperial College, London, United Kingdom (3) Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Background: the pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) is complex, but clinical, haemodynamic, neurohormonal and inflammatory responses seem similar to other cardiomyopathies. We compared these responses between CCC patients (pts) with and without systolic dysfunction, as left ventricular ejection fraction (LVEF) is a powerful prognostic determinant.

Methods: a sub-analysis of a double-blind, placebo-controlled randomised trial in 42 pts with CCC was conducted. Patients were divided into those with LVEF $\leq 45\%$ (group I) and those with LVEF $> 45\%$ (group II).

Results: baseline mean ($\pm$ SD) LVEF was $30.25 \pm 8.12\%$ in group I (n=20), and $55.0 \pm 6.8\%$ in group II (n=22). Framingham score (group I - 3.2 ± 1.7 ; group II - 1.4 ± 1.1 – $p=0.01$), NYHA class (group I - NYHA I = 6/20, II = 10/20, III 4/20; group II - NYHA I = 16/22, II = 4/22, III = 2/22; $p=0.015$) differed between groups. Three SF36 physical parameters were significantly ($p<0.05$) worse and 2 emotional parameters worse ($p=0.07$) in group I. See table for other analyses.

Conclusion: LVEF is an important marker of morbidity in CCC but a low LVEF is not simply related to biological markers of heart failure severity.

Artigo 3

Resumo apresentado no Congresso Brasileiro de Cardiologia – Recife 2006 e considerado um dos trinta melhores temas livres do evento.

Circulating Levels of Anti-adrenergic and Anti-muscarinic Receptor Antibodies after Optimized Cardiovascular Therapy in Chagas Cardiomyopathy

Authors:

FA. Botoni¹, PA. Poole-Wilson², DO. Okonko², BMR. Oliveira³, MM. Teixeira³, AM. Reis³, AL. Ribeiro³, MOC. Rocha³ - (1) Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil (2) Clinical Cardiology, NHLI, Imperial College, London, United Kingdom (3) Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Background: the pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) is complex. One mechanism is interaction of anti- β 1 adrenergic and anti-M2 muscarinic receptor antibodies (Ab) with cardiac neurotransmitter receptors. We measured these antibodies in patients after renin-angiotensin-system inhibition (RASi) and β -blockade.

Methods: we conducted a sub-analysis of a double-blind, placebo-controlled randomised trial in 42 patients with *Trypanosoma cruzi* infection and cardiomyopathy. All patients received enalapril, uptitrated to 20mg bid, and spironolactone 25mg od. Subsequently, 20 patients were randomly assigned to placebo and 19 to carvedilol up-titrated to 25mg bid. Anti- β 1 and anti-M2 receptor Abs were quantified by an enzyme-linked immunoadsorbent assay and the measurement of optical density was obtained at 450 nm following a standard protocol. Measurements were made at baseline, after RASi, and after addition of carvedilol. Antibody levels were correlated with heart rate, left ventricular structure and systolic function.

Results: anti- β 1 and anti-M2 receptor Abs were found in 78% and 90.2% of the patients. There was no correlation between antibody levels and heart rate, or left ventricular structure and systolic function. After RASi, there was an increase in anti- β 1 Ab levels (baseline = 0.45 ± 0.55 O.D 450 nm, after RASi = 0.61 ± 0.52 O.D 450 nm, $p=0.02$). After randomisation, a trend was observed towards increased anti- β 1 Ab levels in the carvedilol group (before carvedilol = 0.48 ± 0.43 O.D 450 nm, after carvedilol = 0.61 ± 0.42 O.D 450 nm, $p=0.05$) but not in the placebo group (before

placebo = 0.62 ± 0.51 O.D 450 nm, after placebo = 0.51 ± 0.49 O.D 450 nm, $p=0.220$). The difference between groups was significant (Δ carvedilol = 0.13 ± 0.27 O.D 450 nm, Δ placebo - 0.11 ± 0.37 O.D 450 nm, $p=0.029$). Anti-M2 Abs were not altered after RASi or beta blockade.

Conclusion: in patients with CCC, renin-angiotensin-system inhibition and beta blockade was associated with an increase in anti- β 1, but not anti-M2, Ab levels. The increase in ant- β 1 antibodies was associated with clinical benefit and not harm.

Artigo 4

Assessment of Quality of Life (SF36) after Optimized Cardiovascular Therapy in Chagas Cardiomyopathy

Authors:

FA. Botoni¹, PA. Poole-Wilson², DO. Okonko², BMR. Oliveira³, MM. Teixeira³, AM. Reis³, AL. Ribeiro³, MOC. Rocha³ - (1) Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil (2) Clinical Cardiology, NHLI, Imperial College, London, United Kingdom (3) Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Background: quality of life (QoL) impairment is common in Chronic Chagas Cardiomyopathy (CCC) which courses frequently with heart failure. We made the assessment of QoL in CCC patients before and after renin angiotensin system inhibition (RASi) and carvedilol addition.

Methods: quality of Life was analysed from a double-blind, placebo-controlled trial in 42 patients with *Trypanosoma cruzi* infection and cardiomyopathy. All patients received enalapril and spironolactone. Subsequently, were randomly assigned to placebo (n=20) and carvedilol (n=19). Assessment of QoL was made by SF 36 questionnaire.

Results: there were a negative correlation between total, physical and psychosocial domains with Framingham score (all $p < 0.01$) and NYHA functional class (all $p < 0.005$). Total, physical and psychosocial domains positively correlated with orthostatic systolic blood pressure (all $p < 0.047$) and creatinine clearance (all $p < 0.003$). Diastolic blood pressure (all $p < 0.04$) and haemoglobin levels (all $p < 0.04$) positively correlated with total and psychosocial domains but not in physical domains. On echocardiography, there was correlation between total, physical and psychosocial domains with left ventricular ejection fraction (all $p < 0.02$). There were no correlations between QoL with radiological, neurohormonal and inflammatory markers. After RASi there was improvement in total ($p = 0.0002$) and physical ($p = 0.0001$) domains but not in psychosocial domains ($p = 0.21$). Carvedilol did not add improvement or impairment in QoL.

Conclusion: quality of Life correlates with predictors of morbidity in CCC and RASi produced improvement in total and physical domains. In addition carvedilol demonstrate a neutral effect. Assessment of Quality of Life should be considered as marker of morbidity and predictor of therapeutic success.

Apêndice D – Questionário de Classificação Funcional de Atividade Específica

FICHA DE CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL ESCALA DE ATIVIDADE ESPECÍFICA

VOCE PODE SUBIR UM LANCE DE ESCADAS (8 DEGRAUS) SEM PARAR?

SIM



Você pode subir um lance de escadas com 8 degraus sem parar carregando peso ou

- Ter relações sexuais?
- Realizar lidas da casa (lavar louça, varrer a casa etc.)?
- Caminhar em passo normal no plano?

QUALQUER SIM



TODOS NÃO



CLASSE III

Você pode subir um lance de escadas de 8 degraus sem parar, levando vários pacotes de compras(+_ 10 Kg) ou:

- Carregar coisas pesadas (30 Kg)?
- Jogar futebol?
- Caminhar rápido no plano?

QUALQUER SIM



TODOS NÃO



CLASSE I

CLASSE II

NÃO



Você pode tomar banho sem parar ou

- Arrumar a cama?
- Limpar o chão ou lavar janelas?
- Pendurar a roupa lavada?
- Caminhar no plano lentamente?

TODOS NÃO



QUALQUER SIM



CLASSE III

Você é capaz de se vestir sozinho sem parar?

SIM



NÃO



CLASSE IV

Você tem sintomas (falta de ar, cansaço, fadiga) quando está comendo sentado ou deitado?

NÃO



CLASSE III

SIM



CLASSE IV

Apêndice E – Questionário Qualidade de Vida – SF36

Versão Brasileira do questionário de qualidade de vida SF-36

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

1. Em geral, você diria que sua saúde é :

(circule uma)

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora ?

(circule uma)

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você teria dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

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

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou de um esforço extra)?	1	2

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

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

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

(circule uma)

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

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

(circule uma)

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

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

(circule uma)

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

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação as últimas 4 semanas.

(circule um número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

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

(circule uma)

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

(circule um número em cada linha)

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

Anexo A – Parecer ético

Parecer nº. ETIC 359/04

Interessado: Prof. Dr. Manoel da Costa Rocha
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 13 de outubro de 2004, o projeto de pesquisa intitulado « **Avaliação da Função Hemodinâmica e Endotelial, das Respostas Neuro-Hormonais e Inflamatórias em Pacientes Chagásicos com Miocardiopatia Dilatada, sob Tratamento Clínico Otimizado com e sem Bloqueio Beta-Adrenérgico com Carvedilol** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP

Parecer do Projeto ETIC 359/04

Título: “Avaliação da função hemodinâmica e endotelial, das respostas neuro-hormonais e inflamatórias em pacientes chagásicos, com miocardiopatia dilatada, sob tratamento convencional otimizado ou acrescido de beta bloqueador (Carvedilol).”

Interessados: Prof^o. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha (orientador)
Prof. Fernando Antônio Botoni (doutorando)

Documentos:

Este projeto foi aprovado pela Câmara Departamental do Departamento de Clínica Médica da FM/UFMG em 27/02/2004, com parecer consubstanciado e resposta à diligência.

Protocolado no COEP/UFMG em 26/08/2004 e encaminhado ao parecerista em 08/09/04.

Folha de rosto completa com as assinaturas da pesquisadora e dos responsáveis institucionais.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Curriculum vitae do professor doutorando

Projeto de Pesquisa

Histórico:

Trata-se de ensaio clínico terapêutico, randomizado e duplo mascarado, que será dividido em 3 etapas.

Fase 1: seleção e otimização dos voluntários do Ambulatório de Referência de Doenças de Chagas do serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HC/UFMG. Os voluntários serão otimizados ao tratamento denominado “convencional.

Fase 2: após quatro meses de uso e estabilização do tratamento convencional, serão randomizados por duplo mascarado em dois grupos (uso de Carvedilol ou placebo). Estes grupos serão mantidos por quatro meses.

Fase 3: será mantido o grupo de uso do Carvedilol por mais quatro meses e o grupo placebo receberá agora a droga ativa.

Antes e após cada fase os voluntários serão submetidos a avaliação clínica e vários exames radiológicos e laboratoriais.

O grupo controle será constituído de 20 voluntário com miocardiopatia dilatada idiopática ou isquêmica e 20 com doença de Chagas em fase indeterminada. Serão colhidas amostras de sangue periférico para dosagem de norepinefrina, BNP, endotelina I, FNT- α e quimiocinas para fins de comparação com os grupos estudados.

O tamanho amostral esta detalhado e de conformidade com a literatura.

O TCLE está adequado e completo.

Mérito:

Os pesquisadores tem ampla e comprovada experiência acadêmica. A metodologia descrita parece ser adequada ao projeto. SMJ, o projeto apresentado não apresenta incorreções éticas.

Parecer:

SMJ, o projeto deve ser aprovado.