

**André Luiz Dabarian**

***Mediadores inflamatórios e metabólicos em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e chagásica: correlação com disfunção autonômica***

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Charles Mady

São Paulo

2017

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dabarian, André Luiz

Mediadores inflamatórios e metabólicos em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e chagásica : correlação com disfunção autonômica / André Luiz Dabarian -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientador: Charles Mady.

Descritores: 1.Doença de Chagas 2.Metabolismo 3.Adiponectina 4.Lepitina  
5.Insulina 6.Resistência a insulina 7.Inflamação 8.Interleucina-6 9.Fator de  
necrose tumoral alfa 10.Sistema nervoso autônomo 11.Cardiomiopatia chagásica  
12.Cardiomiopatia idiopática

USP/FM/DBD-396/17

**AGRADECIMENTOS**

---

Ao Prof. Dr. Fabio Fernandes, palavras não podem expressar o quão grande é meu agradecimento pela realização desse projeto, mais do que isso, por ter me ensinado a ser um homem melhor.

Ao Prof. Dr. Charles Mady, Diretor da Unidade Clínica de Miocardiopatias, a quem dedico a fala do grande escritor Rui Barbosa - tal frase expressa alguns dos muitos ensinamentos que aprendi ao longo dos anos ao seu lado, honra e honestidade estão entre eles: **“De tanto ver triunfar as nulidades, de tanto ver prosperar a desonra, de tanto ver crescer a injustiça, de tanto ver agigantarem-se os poderes nas mãos dos maus, o homem chega a desanimar da virtude, a rir-se da honra, a ter vergonha de ser honesto”**.

Aos médicos da Unidade Clínica de Miocardiopatias - os professores Dr. Edmundo Arteaga-Fernández, Dra. Barbara Maria Ianni, Dr. Felix José Alvarez Ramires e Dr. Luciano Nastari, por toda ajuda proporcionada, pelo incentivo, pelo carinho que sempre tiveram, por tornarem essa unidade algo exemplar, agradável mas competitiva, dócil mas educadora, demonstrando que conhecimento e educação podem ser empolgante e motivador

Ao colega Dr. João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira, por ter desbravado o caminho e ter compartilhado sua trilha comigo.

À colega Dra. Viviane Tiemi Hotta, por ter realizado todos os ecocardiogramas, pela paciência e compromisso com a unidade.

À enfermeira Dra. Paula de Cássia Buck, sempre querida, por todo carinho e amizade.

A Lucia Maria de Oliveira, pelo árduo trabalho na elaboração e acompanhamento do projeto junto à fonte financiadora FAPESP.

A Roseli Chaves, secretária da Unidade Clínica de Miocardiopatias, pela paciência, dedicação e organização.

À equipe do Laboratório da Unidade Clínica de Miocardiopatias: Fernanda Gallinaro Pessoa, Keila Cardoso Barbosa Fonseca e Orlando do Nascimento Ribeiro, pela amizade.

À equipe do Laboratório de Análises Clínicas – InCor-HC-FMUSP, pela coleta e armazenamento dos exames.

À equipe da Unidade Clínica de Hipertensão, Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes, pela ajuda e realização dos exames e Dra. Valeria Hong, pela realização dos exames de carótidas.

Ao Prof. Dr. Cesar José Grupi, pela realização dos exames de Holter e por seus ensinamentos.

À toda equipe do Setor de Holter:, pelo apoio na realização dos exames.

À equipe da Secretaria de Pós-Graduação, por toda orientação e paciência.

A todos pacientes do InCor-HC-FMUSP que se submeteram ao protocolo de exames.

Ao InCor-HC-FMUSP, pela oportunidade do desenvolvimento do projeto proporcionando aprendizado, não só de medicina, mas também humanismo.

À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), pelo financiamento do projeto (no. 2012/25209-7).

Por fim, a DEUS - sem ele nada seria possível.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

---

**SUMÁRIO**

Lista de abreviaturas  
Lista de tabelas  
Lista de gráficos  
Resumo  
Abstract

1.	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
2.	<b>OBJETIVOS</b> .....	10
2.1	Geral.....	11
2.2	Específicos .....	11
3.	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	12
3.1	Tipo de estudo.....	13
3.2	População do estudo .....	13
3.3	Critérios de inclusão .....	13
3.4	Critérios de exclusão .....	13
3.5	Questões éticas .....	14
3.6	Casuística.....	14
3.7	Procedimentos.....	14
3.7.1	Seleção dos pacientes .....	14
3.7.2	Avaliação clínica.....	15
3.7.3	Medidas antropométricas .....	15
3.7.4	Ecocardiograma transtorácico .....	16
3.7.5	Dosagens sanguíneas.....	16
3.7.6	Avaliação do sistema nervoso autônomo .....	18
3.7.6.1	Holter de 24 horas .....	18
3.7.6.2	Interpretação dos parâmetros de avaliação do sistema nervoso autônomo .....	19
3.8	Análise estatística.....	20
4.	<b>RESULTADOS</b> .....	22
4.1	Características clínicas da população estudada.....	23
4.2	Medidas antropométricas .....	24
4.3	Ecocardiograma transtorácico .....	25
4.4	Perfil lipídico e glicemia de jejum.....	26
4.5	Parametros metabólicos e inflamatórios.....	27
4.6	Avaliação do sistema nervoso autônomo .....	29
4.6.1	Análise do Holter de 24 horas .....	30
4.6.2	Análise no domínio da frequência ao Holter de 24 horas .....	30
4.7	Correlações .....	33
4.8	Regressão .....	35
5.	<b>DISCUSSÃO</b> .....	37
6.	<b>CONCLUSÕES</b> .....	49
7.	<b>ANEXOS</b> .....	51
8.	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	56

**LISTAS**

---



AF	alta frequência, em ms <sup>2</sup>
ANOVA	análise de variância
ASDNN	média dos desvios-padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos
BF	baixa frequência, em ms <sup>2</sup>
CCC	cardiopatía chagásica crônica
DAC	doença arterial coronariana
DC	doença de Chagas
DDVE	diâmetro diastólico ventricular esquerdo
DNA	ácido desoxirribonucleico
DP	desvio padrão
E' lateral	velocidade diastólica precoce no anel mitral lateral
ECG	eletrocardiograma
ELISA	teste de imunoabsorção ligado a enzima
FC	frequência cardíaca
FEVE	fração de ejeção de ventrículo esquerdo
FI	forma indeterminada
GC	grupo controle
HOMA-IR	resistência a insulina pelo método de avaliação da homeostase
I-123	Iodo-123
IC	insuficiência cardíaca
IDMVD	índice de desempenho miocárdico do ventrículo direito
IDMVE	índice de desempenho miocárdico do ventrículo esquerdo
IL-6	Interleucina-6
IMC	índice de massa corporal
InCor	instituto do Coração
Log	transformado logaritmicamente
m/s	metros por segundo
mg/dl	miligramas por decilitro
mm	milímetros
ms	milissegundos
ms <sup>2</sup>	milissegundos ao quadrado
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica

pNN50	porcentagem dos ciclos adjacentes de duração acima de 50 ms
Relação E/E'	relação entre a onda E do fluxo mitral com a onda E do anel mitral
RMSSD	raiz quadrada da média do quadrado das diferenças dos intervalos RR adjacentes
S'mitral	Velocidade sistólica do anel mitral lateral
SDANN	desvio padrão das médias dos intervalos RR em intervalos de cinco minutos
SDNN	desvio padrão médio de todos os intervalos RR normais
SNA	sistema nervoso autônomo
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- $\alpha$	fator de necrose tumoral- alfa
un	unidades normalizadas
VAEi (ml/m <sup>2</sup> )	volume atrial esquerdo indexado
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
VFC	variabilidade da frequência cardíaca

<b>Tabela 1</b> -	Característica da população estudada .....	23
<b>Tabela 2</b> -	Medidas antropométricas .....	24
<b>Tabela 3</b> -	Medidas obtidas no ecocardiograma transtorácico .....	26
<b>Tabela 4</b> -	Medidas de glicemia e perfil lipídico .....	27
<b>Tabela 5</b> -	Medidas dos parâmetros metabólicos .....	27
<b>Tabela 6</b> -	Medidas das citocinas inflamatórias .....	29
<b>Tabela 7</b> -	Índices de análise no domínio do tempo ao Holter de 24 horas .....	30
<b>Tabela 8</b> -	Índices de análise no domínio da frequência ao Holter de 24 horas .....	31
<b>Tabela 9</b> -	Coefficiente de correlação de Spearman para insulina .....	34
<b>Tabela 10</b> -	Coefficientes do modelo final da insulina .....	36

<b>Gráfico 1</b> - Massa gorda nos três grupos .....	25
<b>Gráfico 2</b> - Valores de insulina nos três grupos .....	28
<b>Gráfico 3</b> - Valores obtidos na dosagem de leptina nos três grupos.....	28
<b>Gráfico 4</b> - Valores obtidos na dosagem adiponectina nos três grupos .....	29
<b>Gráfico 5</b> - Componente BF nos três grupos .....	32
<b>Gráfico 6</b> - Componente AF nos três grupos .....	32
<b>Gráfico 7</b> - Regressão multivariada para insulina .....	36

**RESUMO**

---

Dabarian AL. **Mediadores inflamatórios e metabólicos em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e chagásica: correlação com disfunção autonômica** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Alterações metabólicas, inflamatórias e do sistema nervoso autônomo estão presentes em pacientes com insuficiência cardíaca. No entanto, não há até o momento, consenso de que tais alterações são decorrentes da disfunção ventricular ou da síndrome de insuficiência cardíaca. **Objetivo:** Avaliação do metabolismo e atividade inflamatória em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica e idiopática e sua correlação com medidas de função do sistema nervoso autônomo. **Casuística:** Foram avaliados 46 pacientes divididos em três grupos: pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática, chagásica e controle, pareados entre si de acordo com sexo e idade e índice de massa corpórea. **Crterios de inclusão:** miocardiopatia chagásica com sorologia positiva em dois métodos diferentes (imunofluorescência indireta e ELISA) e miocardiopatia dilatada idiopática com idade superior a 18 anos; ambos os sexos; Índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 e 25 kg/m<sup>2</sup> e fração de ejeção <40% pelo método de Simpson ao ecocardiograma. **Metodologia:** Todos pacientes foram submetidos a medidas antropométricas: índice de massa corporal e medida da porcentagem de gordura corporal através de bioimpedância. Coletado sangue para dosagens sanguíneas de leptina, adiponectina, interleucina-6, fator de necrose tumoral, glicose, insulina, colesterol total, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol e triglicerídeos após jejum de 12 horas e realizados: Holter de 24 horas para avaliação da função autonômica, ecocardiograma transtorácico bidimensional complementado com modo-M, Doppler pulsátil, tecidual e colorido. **Resultados:** Não houve diferenças entre os grupos com relação a dosagem de glicemia, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos. Com relação à leptina e adiponectina e o índice HOMA-IR, não houve diferença entre os grupos. As dosagens de insulina foram menores no grupo chagásico em comparação ao

grupo controle e de idiopático (5,4; 8,0; 9,9) respectivamente ( $p = 0,007$ ). As dosagens de interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa foram maiores no grupo chagásico em relação aos outros grupos. A insulina correlacionou positivamente no grupo chagásico com leptina ( $r = 0,579$ ;  $p = 0,024$ ) e sistema nervoso autônomo (atividade simpática) BF/AF ( $r = 0,562$ ;  $p = 0,029$ ) e BF ( $r = 0,562$ ;  $p = 0,029$ ) e negativamente com adiponectina ( $r = -0,603$ ;  $p = 0,017$ ). Na análise multivariada, apenas a adiponectina foi significativa. A adição de uma unidade de adiponectina reduziu a média de insulina em 0,332. **Conclusões:** Os níveis de insulina foram menores nos pacientes com miocardiopatia chagásica em comparação aos pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e controle. Os níveis das citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$  e interleucina-6) foram maiores nos pacientes com miocardiopatia chagásica em comparação aos pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e controle. A insulina correlacionou negativamente no grupo chagásico com adiponectina.

**Descritores:** Doença de Chagas; Metabolismo; Adiponectina; Leptina; Insulina; Resistência a insulina; Inflamação; Interleucina-6; Fator de necrose tumoral alfa; Sistema nervoso autônomo; Cardiomiopatia chagásica; Cardiomiopatia idiopática

**ABSTRACT**

---



Dabarian AL. ***Metabolic and inflammatory mediators in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: correlation with autonomic dysfunction*** [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Metabolic, inflammatory and autonomic nervous system changes are present in patients with heart failure. However, there is so far, consensus that these changes are due to ventricular dysfunction or heart failure syndrome.

**Objective:** Evaluation of metabolism and inflammatory activity in patients with Chagas' disease and idiopathic dilated cardiomyopathy and its correlation with user function measures the autonomic nervous system. Patients: A total of 46 patients divided into three groups: patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, Chagas and control, matched each other according to sex and age and body mass index. **Inclusion criteria:** serology for Chagas' disease in two different methods (indirect immunofluorescence and ELISA); idiopathic dilated cardiomyopathy; older than 18 years; both sexes; Body mass index (BMI), ie between 18.5 and 25 kg / m<sup>2</sup> and ejection fraction <40% by Simpson method by echocardiography. **Methods:** All patients underwent anthropometric measurements: body mass index and measure the percentage of body fat by bioimpedance. Blood was collected for blood leptin dosages, adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor, glucose, insulin, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride levels after fasting for 12 hours and performed: 24 hours for evaluation Holter autonomic function, two-dimensional transthoracic echocardiography complemented by M-mode, pulsed Doppler, tissue and colorful. **Results:** There were no differences between groups with respect to blood glucose levels, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides. With respect to leptin and adiponectin and HOMA-IR, there was no difference between groups. Insulin doses were lower in the chagasic group compared to the control group and Idiopathic: 5.4; 8.0; 9.9, respectively ( $p = 0.007$ ). Dosages of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha were higher in the chagasic group compared to other groups. Insulin positively correlated in the chagasic group with leptin ( $r = 0.579$ ;  $p = 0.024$ ) and autonomic nervous system (sympathetic activity) LF / HF ( $r = 0.562$ ;  $p = 0.029$ ) and BF ( $r = 0.562$ ;  $p = 0.029$ ) and negatively with adiponectin ( $r = -0.603$ ;  $p =$

0.017). In multivariate analysis, only adiponectin was significant. The addition of an adiponectin unit reduced the average insulin 0.332. **Conclusions:** Insulin levels were lower in patients with Chagas' heart disease compared to patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and control. The levels of inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$  and interleukin-6) were higher in patients with Chagas' heart disease compared to patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and control. Insulin negatively correlated with adiponectin in the chagasic group.

**Descriptors:** Chagas disease; Metabolism; Adiponectin; Leptin; Insulin; Insulin resistance; Inflammation; Interleukin-6; Tumor necrosis factor-alpha; Autonomic nervous system; Chagas cardiomyopathy.

## 1. INTRODUÇÃO

---

A Doença de Chagas (DC), também chamada tripanossomíase americana, é uma antroponose causada por um protozoário flagelado, denominado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Nos 21 países endêmicos da América Latina reportam-se entre 12 e 14 milhões de indivíduos infectados, com uma incidência anual de até 200.000 casos e milhares de mortes. No entanto, nos últimos anos, a ocorrência de casos agudos de doença de Chagas aguda (DCA) por transmissão oral tem sido sistematicamente observada em diferentes países, especialmente na Amazônia brasileira. No Brasil, estima-se em 1.600.000 os infectados.<sup>1</sup> Surtos de doença de Chagas aguda relacionados à ingestão de alimentos contaminados (caldo de cana, açai, bacaba, entre outros) e casos isolados por transmissão vetorial extradomiciliar ocorreram especialmente na Amazônia Legal (AC, AM, AP, RO, RR, PA, parte do TO, MA e do MT), entre os casos de DC confirmados no Brasil no período de 2000 a 2013. A DC segue como problema de saúde pública por todos os países da América Latina. Além disso vêm aumentando sua importância em países não endêmicos por conta da intensificação do fluxo migratório entre países. Nos Estados Unidos estima-se que 50 a 300 mil imigrantes podem ser portadores da doença.<sup>2-4</sup>

Na história natural da DC ocorre um período de incubação que varia de acordo com a forma de transmissão. A seguir, inicia-se a fase aguda que pode ser aparente ou inaparente.<sup>5,6</sup> A fase crônica pode ser classificada em forma indeterminada, digestiva, cardíaca ou mista. Estudos iniciais demonstraram que aproximadamente 60% dos infectados não apresentam evidências de acometimento cardíaco ou digestivo, sendo então diagnosticados como pertencentes à forma indeterminada.<sup>6-8</sup>

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma mais grave de acometimento visceral. A CCC é a principal etiologia de cardiomiopatia em áreas endêmicas da América Latina, principalmente em indivíduos jovens, sendo a causa mais comum de morte cardiovascular em pacientes entre 30 e 50 anos.<sup>9</sup> Apresenta um prognóstico pior que as outras cardiomiopatias dilatadas de etiologia não-inflamatória tais como a isquêmica e a idiopática.<sup>9,10</sup>

A CCC é uma doença que apresenta intensa atividade inflamatória. Acredita-se que esta seja o principal mecanismo responsável pela agressão

miocárdica e pela disfunção ventricular na DC.<sup>11,12</sup> Os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na cardiomiopatia chagásica são: a disfunção microvascular, o acometimento do sistema nervoso autônomo (SNA) e as alterações inflamatórias locais e sistêmicas causadas por agressão miocárdica direta pelo parasita ou mediada imunologicamente. Algumas destas características são específicas da CCC, o que a difere das outras formas de agressão miocárdica<sup>13</sup>.

A disfunção do SNA representa papel fundamental na patogenia da CCC por ser fator importante para o desencadeamento de arritmias complexas, inclusive de morte súbita. Apesar de, provavelmente, a disfunção do SNA não ser um mecanismo independente para a disfunção ventricular, ela tem potencial para influenciar outras vias metabólicas e inflamatórias presentes na fisiopatologia da CCC.<sup>13,14</sup>

O acometimento do SNA pode ocorrer, segundo alguns autores, nas fases precoces da DC, antes do aparecimento da disfunção ventricular.<sup>11,14,15</sup> Os principais mecanismos para a disautonomia na DC são: o parasitismo direto, a inflamação periganglionar e a reação autoimune antineuronal.<sup>15,16</sup> O envolvimento ocorre principalmente no SNA parassimpático, porém o SNA simpático também é acometido em menor intensidade. Vários estudos com estímulos fisiológicos e farmacológicos demonstraram alteração na regulação da frequência cardíaca pelo SNA.<sup>15-17</sup> Os principais métodos de avaliação do SNA são a sensibilidade barorreflexa e a análise da variabilidade da frequência cardíaca através do Holter de 24 horas.<sup>16-19</sup>

A presença do parasita ou de seu DNA no tecido cardíaco de pacientes infectados, embora escassa é relevante para a persistência da resposta inflamatória durante a fase crônica da DC.<sup>20</sup> No entanto, a ausência de correlação entre o parasitismo no tecido cardíaco e a intensidade da atividade inflamatória sugere que a resposta imune tenha origem no processo de autoimunidade.<sup>21</sup> Cunha-Neto *et al.* demonstraram que antígenos do *T. cruzi* (por exemplo, a proteína B13) são homólogos a proteínas do coração (principalmente a miosina), provocando uma reação cruzada que sensibiliza os linfócitos T CD4. Estes linfócitos ativados iniciam e mantêm uma reação do tipo hipersensibilidade tardia no tecido cardíaco, resultando na produção de

citocinas inflamatórias.<sup>21-23</sup> Estudos em tecido cardíaco de pacientes com miocardiopatia chagásica identificaram a presença de citocinas inflamatórias, tais como interferon (IFN), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-6 (IL-6).<sup>24-26</sup> No sangue periférico também foi demonstrado que a infecção crônica induz um desvio da resposta imunológica para um perfil pró-inflamatório com produção de citocinas do tipo T1, tais como: IL-1, IL-2, IL-6, IFN e TNF. Além disso, ocorre supressão de citocinas com atividade anti-inflamatória, tais como: IL-4 e IL-10.<sup>26-30</sup> Mocelin *et al.* encontraram níveis séricos elevados de citocinas inflamatórias, tais como: IL-6 e TNF no grupo de pacientes com CCC, quando comparados aos com miocardiopatia dilatada idiopática. Estes marcadores também se correlacionaram com pior prognóstico.<sup>31</sup>

Em outros processos patológicos (como por exemplo, a síndrome metabólica e a obesidade) a função do SNA e a atividade inflamatória sistêmica influenciam alguns marcadores metabólicos, tais como a resistência à insulina e as diversas adipocitocinas.<sup>32-35</sup> Isto sugere que alguns destes parâmetros metabólicos também podem ser alterados nos pacientes com disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca .

As cardiomiopatias são definidas como doença do miocárdio associada às alterações estruturais e funcionais na ausência de doença coronariana, valvar, congênita e hipertensiva para justificar as alterações.<sup>36</sup> São classificadas tradicionalmente em dilatada, hipertrófica, restritiva, arritmogênica do ventrículo direito e não classificadas (por exemplo: miocárdio não-compactado e cardiomiopatia de Takotsubo). A cardiomiopatia dilatada (CMD) é a forma mais frequente de apresentação clínica, caracterizada por dilatação e disfunção ventricular.<sup>37,38</sup>

Estima-se a incidência de 5 a 8 casos/100.000 habitantes na população geral, o que representa um quarto das causas de insuficiência cardíaca, com prevalência ajustada à idade de 36/100.000 na população geral, sobrevida em cinco anos de 25% a 65%, conforme o estágio evolutivo, e mortalidade anual de 10.000 casos. Pacientes do sexo masculino e de cor negra apresentam risco aumentado em 2,5 vezes quando comparado com pacientes brancas do sexo feminino.<sup>39</sup>

As alterações estruturais que contribuem para a deterioração hemodinâmica na CMD são: fibrose miocárdica, os diferentes tipos de colágeno, aumento da atividade das metaloproteinases, desenvolvimento da hipertrofia, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e outros neuro-hormônios, expressão de determinados componentes do sistema imune, tais como as citocinas e a inflamação miocárdica, culminando em insuficiência cardíaca.<sup>40</sup>

O tecido adiposo exerce importante ação endócrina e imune através da produção de mediadores bioativos denominados adipocitocinas. Existem mais de 50 adipocitocinas descritas, sendo algumas delas produzidas exclusivamente pelos adipócitos, tais como: adiponectina, leptina, visfatina, apelina e resistina. A maior parte das adipocitocinas secretadas pelos adipócitos corresponde à adiponectina e à leptina.<sup>41,42</sup>

A adiponectina está envolvida em múltiplos processos biológicos, tendo sua síntese regulada por diferentes fatores. A atividade do SNA simpático e as citocinas inflamatórias diminuem sua secreção.<sup>43,44</sup> A adiponectina possui efeitos benéficos de atividade anti-inflamatória, proteção vascular e diminuição da resistência à insulina. Seus níveis séricos diminuem na obesidade e aumentam na caquexia.<sup>42-46</sup> No entanto, o papel da adiponectina na doença cardiovascular ainda é controverso. Estudos prévios tem demonstrado que a adiponectina está aumentada em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), inclusive predizendo morbidade e mortalidade.<sup>45,46</sup> A caquexia tem sido apontada como um dos mecanismos responsáveis por este aumento da adiponectina em pacientes com IC.<sup>47</sup>

A miocardite auto-imune está associada à elevação de adiponectina inibindo a inflamação sendo considerada um fator protetor. Bobbert *et al.* estudaram em 173 pacientes os efeitos da adiponectina na cardiomiopatia inflamatória e sua correlação com parâmetros hemodinâmicos e antiinflamatórios, os resultados demonstraram que a alta concentração sérica de adiponectina reduziu a inflamação diminuindo a infiltração de células no miocárdio, melhorou a hemodinâmica e diminuiu os níveis de NT-proBNP no seguimento desses pacientes, quando comparado com aqueles com baixos níveis de adiponectina<sup>48</sup>.

A hipoadiponectinemia foi marcador de risco cardiovascular independente. Tsutamoto *et al.* investigaram a relevância dos níveis plasmáticos de adiponectina como preditores de prognóstico em pacientes com ICC. Eles descobriram que adiponectina total foi melhor para avaliação de risco de mortalidade em pacientes com ICC, em relação inversamente proporcional<sup>49</sup>. Outro estudo, realizado na Universidade de Berlim, demonstrou que o aumento da adiponectina, em especial a de alto peso molecular, correlacionou-se com aumento do risco cardiovascular.<sup>50, 51</sup>

Adiponectina foi estabelecida como um importante mediador fisiopatológico de várias condições por promover o desenvolvimento de doença cardiovascular, agindo em dois receptores diferentes (AdipoR1 e R2). As concentrações plasmáticas são estritamente reguladas pelo tecido adiposo em que o peso corporal aumentado (IMC>30) está associado com baixa circulação de adiponectina plasmática. Além disso, estudos demonstraram correlação direta entre adiponectina e peptídeos natriuréticos como ANP, BNP e NT-pro BNP.<sup>52,53</sup>

Barbosa *et al.* verificaram que a adiponectina apresentou correlação significativa com medidas de avaliação do SNA e medidas ecocardiográficas. Houve correlação positiva com parâmetro de avaliação do ramo parassimpático. Os dados referentes à adiponectina sugerem que quanto menor a atividade simpática e maior a atividade parassimpática, maiores foram os níveis de adiponectina na amostra estudada<sup>54</sup>.

A leptina tem sua secreção aumentada por mediadores, tais como: citocinas inflamatórias, insulina, glicose, estrogênios e glicocorticóides. Seus efeitos incluem: aumento da atividade pró-inflamatória, pró-trombótica, proliferação neo-intimal, disfunção endotelial e indução de resistência à insulina.<sup>55</sup> Sua relação com o SNA simpático é de duas vias, o aumento da secreção de leptina levando a aumento da atividade simpática e a atividade simpática inibindo a síntese de leptina.<sup>56</sup> Os níveis séricos de leptina em pacientes com IC apresentam resultados conflitantes em estudos prévios. Schulze *et al.* realizaram estudo em pacientes com IC avançada, demonstrando altos níveis de leptina<sup>57</sup>. Por outro lado, Filippatos *et al.* observaram níveis diminuídos de leptina em pacientes com IC e caquexia



cardíaca<sup>58</sup>. Fernandes *et al.* estudaram os níveis de leptina nas diferentes formas de doença de Chagas e encontraram níveis menores em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica que em pacientes com outras formas de DC ou do grupo controle<sup>59</sup>. Especula-se que os pacientes com ICC de etiologia chagásica apresentam despopulação neuronal e aumento da atividade simpática nos adipócitos levando a diminuição na produção de leptina ou apresentam aumento na degradação da leptina.

As adipocitocinas parecem também ser importantes mediadores da resposta inflamatória durante infecções.<sup>60</sup> Em pacientes com doença de Chagas existem poucos estudos com medidas das diversas adipocitocinas e de seu papel na interrelação entre disfunção autonômica, metabolismo e inflamação. O *T. cruzi* apresenta tropismo pelo tecido adiposo. Em 1987, Stolf *et al.* descreveram casos de reativação de DC em pacientes após transplante cardíaco, nos quais houve infiltração do tecido subcutâneo pelo *T. cruzi*<sup>61</sup>. Em 1995, Andrade *et al.* realizaram estudo com imunohistoquímica e microscopia eletrônica, demonstrando que os adipócitos podem ser infectados por *T. cruzi* e servir, inclusive, como reservatório para possíveis reativações da doença<sup>62</sup>. Coombs *et al.* realizando estudo em ratos infectados na fase aguda da doença de Chagas demonstraram que os adipócitos infectados com *T. cruzi* exibem mudanças na secreção de adipocitocinas. Houve diminuição dos níveis de glicose, adiponectina e leptina e aumento nos níveis de IL-6 e de TNF<sup>63</sup>. Outro estudo realizado por Nagaiyothi *et al.* demonstrou aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias incluindo IL-6 e TNF em cultura de adipócitos infectados com *T. cruzi*<sup>64</sup>. Estas alterações na função dos adipócitos causadas pela infecção chagásica podem contribuir para a fisiopatologia da cardiomiopatia chagásica.<sup>65</sup>

Existem poucos estudos sobre outros mediadores metabólicos na DC com resultados conflitantes. Com relação ao metabolismo da glicose existem evidências de acometimento pancreático em pacientes com DC aguda e crônica, com aumento no tamanho e número de ilhotas pancreáticas, infiltrado inflamatório, fibrose e diminuição da inervação pancreática.<sup>66-68</sup> Alguns estudos demonstram resposta diminuída de insulinemia à sobrecarga de glicose tanto oral quanto venosa, sugerindo secreção reduzida de insulina e/ou

aumento da sensibilidade periférica à insulina, causados por desnervação autonômica ou injúria pancreática.<sup>69-72</sup> Santos *et al.* relataram maior frequência de Diabetes *mellitus* e hiperglicemia em mulheres com cardiopatia chagásica comparadas com controles, forma digestiva e forma indeterminada. Como explicação sugeriram atividade simpática excessiva decorrente de desnervação parassimpática e/ou hipoinsulinemia decorrente de comprometimento funcional e anatômico do pâncreas<sup>73</sup>. Outros estudos não demonstraram maior prevalência de Diabetes *mellitus* ou alterações em teste de tolerância oral à glicose em chagásicos.<sup>74-77</sup>

O coração saudável tem a capacidade de aumentar a dependência do uso de glicose em resposta a estresses fisiológicos e patológicos. Durante a insuficiência cardíaca, a flexibilidade metabólica é perdida, o que pode ser devido em parte à resistência à insulina<sup>78</sup>. Alterações na sinalização de insulina nos cardiomiócitos durante IC foram revisadas recentemente<sup>79</sup>. Sugeriu-se que o estresse hemodinâmico pode alterar a resistência a insulina protegendo o coração<sup>80</sup>. No entanto, à medida que a IC progride, um desacoplamento entre glicólise e a oxidação da glicose contribui para a disfunção celular<sup>81</sup>. Em paciente com IC, tanto na fase aguda bem como na crônica ocorre resistência insulínica periférica aumentando níveis de glicose<sup>82</sup>. Por outro lado, a resistência à insulina e a obesidade, aumentam o risco de IC levando a mudanças no metabolismo e nas vias de sinalização podendo contribuir para a disfunção miocárdica<sup>83,84</sup>.

Se as alterações da glicose no curso da IC são adaptativas ou não, parece depender do tipo de estresse cardíaco, isquêmico, hipertrofico, bem como da duração aguda ou crônica. No contexto da cardiomiopatia dilatada secundária a hipertensão, a glicose está aumentada com ação predominante da captação de glicose, pela glicólise<sup>85</sup>, levando ao desacoplamento glicolítico da oxidação da glicose<sup>85</sup>. Há evidências de que as alterações no metabolismo da glicose são mudanças iniciais que impulsionam o coração à hipertrofia podendo atuar como marcador precoce da progressão da doença<sup>85</sup>.

Portanto, alguns aspectos da atividade metabólica da CCC e miocardiopatia dilatada ainda são desconhecidos. A associação entre mediadores metabólicos, citocinas inflamatórias e disfunção autonômica em

pacientes com diversas formas de agressão miocárdica ainda é controversa e incerta, necessitando, portanto, de novos estudos a respeito.

## **2. OBJETIVOS**

---

## **2.1 Geral**

- Avaliar diferenças inflamatórias e metabólicas entre pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e chagásica?

## **2.2 Específicos**

- Determinar os níveis de marcadores metabólicos, tais como: adipocitocinas (adiponectina e leptina), glicemia, insulinemia, índice de resistência à insulina e lipídeos sanguíneos em pacientes com miocardiopatia chagásica e dilatada idiopática.
- Determinar os níveis de citocinas inflamatórias tais como: interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e chagásica.
- Correlacionar os diversos marcadores metabólicos e inflamatórios estudados com medidas de função do sistema nervoso autônomo.

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

### **3.1 Tipo de estudo**

Prospectivo com corte transversal

### **3.2 População do estudo**

Pacientes com diagnóstico de miocardiopatia dilatada de origem chagásica e idiopática atendidos no ambulatório da Unidade Clínica de Miocardiopatias - Doenças da Aorta do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### **3.3 Critérios de inclusão**

- Sorologia para doença de Chagas em dois métodos diferentes (imunofluorescência indireta e ELISA)
- Miocardiopatia dilatada
- Idade superior a 18 anos
- Ambos os sexos
- Índice de massa corporal (IMC) normal, ou seja, entre 18,5 e 25 kg/m<sup>2</sup>

### **3.4 Critérios de exclusão**

- Tabagismo
- Doença valvar cardíaca moderada ou grave
- Hipertensão arterial
- Diabetes mellitus
- Uso de estatinas
- Fibrilação atrial
- Bloqueio atrioventricular avançado

- Uso de marcapasso
- Tireoidopatias
- Doença pulmonar obstrutiva crônica

### **3.5 Questões éticas**

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, preenchido em duas vias, assinado pelo paciente ou por seu responsável legal, sendo uma via entregue ao paciente e outra arquivada no prontuário (elaborado segundo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde de 10/10/96).

### **3.6 Casística**

Foram selecionados 178 pacientes do ambulatório da Unidade Clínica de Miocardiopatias do Instituto do Coração – HC-FMUSP, com diagnóstico de miocardiopatia dilatada idiopática e 101 pacientes com diagnóstico de miocardiopatia chagásica.

Foram selecionados 45 pacientes controle

### **3.7 Procedimentos**

#### **3.7.1 Seleção de pacientes**

Foram incluídos quarenta e seis pacientes divididos em três grupos pareados entre si de acordo com sexo e idade, divididos da seguinte forma:



- pacientes com **miocardiopatia dilatada idiopática** com disfunção sistólica ventricular esquerda (fração de ejeção < 40% pelo método de Simpson ao ecocardiograma transtorácico) n=16 pacientes;
- pacientes com **doença de Chagas** com disfunção sistólica ventricular esquerda (fração de ejeção <40% pelo método de Simpson ao ecocardiograma transtorácico) n=15 pacientes ;
- **grupo controle:** pessoas voluntárias saudáveis com IMC normal; n=15 pacientes.
- Aqueles que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias (paciente ou seu responsável legal), sendo uma via entregue a ele e a outra arquivada no prontuário. O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq nº 3885/13/010).

### 3.7.2 Avaliação clínica

A avaliação clínica foi feita com anamnese, exame físico e eletrocardiograma.

### 3.7.3 Medidas antropométricas

Todos os indivíduos foram submetidos a medidas antropométricas, tais como: peso, altura, índice de massa corporal. Foi realizada também a bioimpedância elétrica, utilizando-se o aparelho BIA 450 (*Byodynamics, Seattle, Estados Unidos da América*). Foram medidas a massa gorda, massa magra e água corporal total.

### 3.7.4 Ecocardiograma transtorácico

Foi realizado ecocardiograma transtorácico bidimensional complementado com modo-M, Doppler pulsátil, tecidual e colorido, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>86</sup> utilizando-se aparelho da marca Acuson, modelo Sequoia. Foram feitas medidas das cavidades cardíacas e avaliação das funções sistólica e diastólica ventriculares.

As cavidades medidas foram: diâmetro diastólico ventricular esquerdo (DDVE), diâmetro diastólico ventricular direito (DDVD) e volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea (VAEi). A função sistólica ventricular foi avaliada pela fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), pelo método de Simpson, pela velocidade sistólica do anel mitral lateral (S' lateral) e pela velocidade sistólica do anel tricúspide (S' tricúspide). A função diastólica ventricular esquerda foi avaliada pela relação entre a onda E do fluxo mitral com a onda E do anel mitral ao Doppler tecidual (relação E/E') e pela velocidade diastólica do anel mitral lateral (E' lateral).<sup>86</sup>

Foi realizado o cálculo do índice de desempenho miocárdico dos ventrículos esquerdo e direito (IDMVE e IDMVD) que avalia a função global ventricular (combinação de função sistólica e diastólica). Este índice, também conhecido por “índice de Tei”, foi calculado pela equação:  $IDM = \text{tempo de contração isovolumétrica} + \text{tempo de relaxamento isovolumétrico} / \text{tempo de ejeção}$ .<sup>87</sup>

### 3.7.5 Dosagens sanguíneas

Os parâmetros metabólicos estudados foram: leptina, adiponectina, insulina.

Os parâmetros inflamatórios estudados foram: interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa. Além disso, foram dosados o perfil lipídico e a glicemia em jejum.

Foram coletados 10 ml de sangue venoso por punção em membro superior, após jejum de 12 horas. O sangue foi centrifugado e o soro armazenado a -70°C, para posterior realização das análises.

As dosagens foram feitas, seguindo-se as seguintes metodologias:

- insulina: método de quimioluminescência
- leptina: método de ELISA
- adiponectina: método de ELISA
- interleucina-6: método de quimioluminescência
- fator de necrose tumoral-alfa: método de quimioluminescência
- glicose: método enzimático e automatizado, denominado GLUC, utilizado no sistema de química clínica Dimension® (*Siemens Health Care Diagnostics Inc., Newark, USA*). O intervalo de referência foi de 0 a 500 mg/dl
- colesterol total: método enzimático e automatizado, denominado CHOL, utilizado no sistema de química clínica Dimension® (*Siemens Health Care Diagnostics Inc., Newark, USA*). O intervalo de referência foi de 50 a 600 mg/dl
- HDL-colesterol: Método enzimático e automatizado, denominado AHDL, utilizado no sistema de química clínica Dimension® (*Siemens Health Care Diagnostics Inc., Newark, USA*). O intervalo de referência foi de 3 a 150 mg/dl
- triglicerídeos: Método enzimático e automatizado, denominado TGL, utilizado no sistema de química clínica Dimension® (*Siemens Health Care Diagnostics Inc., Newark, USA*). O intervalo de referência foi de 15 a 1000 mg/dl
- LDL-colesterol: Como todas as amostras apresentaram dosagem de triglicerídeos menor que 350 mg/dl, o LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald ( $\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL colesterol} - \text{triglicerídeos}/5$ ).

A resistência à insulina foi estimada pelo modelo de avaliação da homeostase (HOMA-IR), calculado pela fórmula:  $[(\text{glicose em jejum (mmol/L)} \times \text{insulinemia em jejum } [\mu\text{U/ml}]) / 22,5]$ .

### 3.7.6 Avaliação do sistema nervoso autônomo

A avaliação da função do sistema nervoso autônomo foi realizada pelo Holter de 24 horas. Os pacientes foram orientados a não fazer uso de substâncias estimulantes, como café, chás, refrigerantes e bebidas alcoólicas no dia anterior e no dia do exame.

#### 3.7.6.1 Holter de 24 horas

Foi utilizado gravador da marca GE e os exames foram interpretados com o *software* MARS 7000 (*GE Healthcare, North Grandview, Waukesha, USA*) com medição da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e no domínio da frequência (com transformação rápida de Fourier). A análise da variabilidade da frequência cardíaca foi feita apenas quando, pelo menos 18 horas de traçado de boa qualidade e, pelo menos, 85% dos batimentos sinusais estavam presentes.

Os parâmetros avaliados foram:

- **Domínio do tempo**
  - Desvio padrão médio de todos os intervalos RR normais (SDNN)
  - Desvio padrão das médias dos intervalos RR em intervalos de 5 minutos (SDANN)
  - Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças dos intervalos RR adjacentes (RMSSD)

- Porcentagem dos ciclos adjacentes com diferenças de duração acima de 50 ms (pNN50)
- **Domínio da frequência**
- Componente de baixa frequência (BF): em valores absolutos ( $\text{ms}^2$ ) e unidades normalizadas
- Componente de alta frequência (AF): em valores absolutos ( $\text{ms}^2$ ) e unidades normalizadas
- Relação BF/AF

### 3.7.6.2 Interpretação dos parâmetros de avaliação do sistema nervoso autônomo

Os parâmetros SDNN e SDANN foram utilizados para a avaliação da variabilidade global da frequência cardíaca (combinação de atividade parassimpática e simpática).

Os valores de pNN50, RMSSD e os componente de alta frequência (AF) em valores absolutos foram utilizados como estimativa da atividade parassimpática.

Os valores do componente de baixa frequência (BF) em valores absolutos foram utilizados como estimativa da atividade simpática.

Os componentes de baixa e alta frequência (em unidades normalizadas) e a relação BF/AF foram utilizados como estimativa do balanço simpático-vagal. O aumento do componente BF (em unidades normalizadas) e da relação BF/AF foram interpretados como predomínio da atividade simpática. O aumento do componente AF (em unidades normalizadas) e redução da relação BF/AF foram interpretados como predomínio da atividade parassimpática.

Para o cálculo dos componentes em baixa e alta frequência em unidades normalizadas foi utilizada a seguinte fórmula:

$\text{Componente BF ou AF, valores absolutos} / (\text{poder espectral total} - \text{componente de muito baixa frequência}) \times 100$
---

### 3.8 Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado tendo como base um estudo prévio que observou níveis de leptina maiores em um grupo controle do que no grupo com miocardiopatia chagásica e insuficiência cardíaca. Para se encontrar diferenças de 6,5 unidades com desvio padrão de 5 unidades ao nível de significância de 5% e poder de 80%, necessita-se de, no mínimo, 14 casos em cada grupo.

Inicialmente, todas as variáveis numéricas foram descritas, quando apropriadas, com medianas, intervalos interquartis, médias e desvios padrão. As variáveis categóricas foram descritas em valores absolutos e percentuais.

Em cada variável foram realizados os seguintes procedimentos de análise para comparação de grupos independentes:

- utilizou-se a ANOVA usual, caso as suposições de normalidade dos resíduos e homogeneidade das variâncias tivessem sido observadas;
- quando a suposição de normalidade dos resíduos ou de homogeneidade das variâncias não foi observada, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis;
- quando houve evidência estatística de que pelo menos um grupo foi diferente dos demais (teste de Kruskal-Wallis com valor  $p < 0,05$ ), realizamos teste *Post Hoc* para comparações dos grupos dois a dois com correção de Bonferroni (novo  $\alpha = 0,017 = 0,05/3 = \alpha/\text{número de comparações}$ ), em que se observou valor  $p \leq 0,017$  para o teste de Mann-Whitney.

Para o estudo das correlações entre variáveis numéricas foi usado o coeficiente de correlação de Spearman. Foram feitas análises das correlações de cada um dos parâmetros metabólicos e inflamatórios (leptina, adiponectina, insulina, HOMA-IR, interleucina-6 e TNF- $\alpha$ ) com as medidas de avaliação do SNA.

O nível de significância adotado para os testes foi de 5% ( $\alpha = 0,05$ ) e os pacotes estatísticos utilizados foram o *SPSS for Windows*, versão 19.0

(SPSS Inc., Chicago, Illinois) e o software R, versão 2.15.2 (R development Core Team 2012).

## 4. RESULTADOS

---



#### 4.1 Características clínicas da população estudada

No grupo chagásico houve uma proporção de dez homens (66,6%) para cinco mulheres (33,3%). A idade variou de 28 a 55 anos.

No grupo idiopático houve uma proporção de 10 homens (62,5%) para seis mulheres (37,5%). A idade variou de 35 a 57 anos.

No grupo controle houve uma proporção de dez homens(66,6%) para cinco mulheres(33,3%). A idade variou de 31 a 55 anos.

Não houve diferenças entre os grupos com relação à média de idade e frequência cardíaca. A pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica foi menor no grupo chagásico em relação aos outros dois grupos.

As características clínicas estão descritas na tabela 1.

**Tabela 1** - Características clínicas da população estudada

	<b>Grupo controle</b>	<b>Grupo idiopático</b>	<b>Grupo IC</b>	<b>Valor de p</b>
Idade (anos)	43,8 (7,43)	46,2(8,12)	42,67 (6,72)	0,427
FC (bpm)	74,93 (7,00)	63,9(6,31)	69,47 (10,91)	0,604
PAS (mmHg)	122,67 (7,04)	107,3(9,62)	101,33 (9,90)*	<0,001
PAD (mmHg)	70,00 (7,56)	65,6(7,32)	62,67 (5,94)*	0,001

Valores expressos em média ( $\pm$  DP) \* p<0,001 em relação ao Grupo controle, GI e GC  
FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

Com relação à classe funcional, de acordo com a *New York Heart Association*, 11 pacientes do grupo chagásico e 15 do grupo idiopático encontravam-se em classe funcional II, os demais indivíduos encontravam-se em classe funcional I.

Os fármacos utilizados pelos pacientes do grupo chagásico foram as seguintes: amiodarona em três pacientes (20%), beta-bloqueador (carvedilol) em 15 pacientes (100%), inibidores da enzima conversora de angiotensina em 13 pacientes (86,6%), bloqueadores do receptor de angiotensina em dois pacientes (13,3%), furosemida em nove pacientes (60%), espironolactona em 11 pacientes (73,3%) e digoxina em um paciente (6,6%).

Os fármacos utilizados pelos pacientes do grupo idiopático foram: betabloqueador (carvedilol) em 16 pacientes (100%), inibidores da enzima conversora de angiotensina em 12 pacientes (75%), bloqueadores do receptor de angiotensina em quatro pacientes (25%), furosemida em 15 pacientes (93%), espironolactona em 11 pacientes (68,7%) e digoxina em cinco pacientes (31,2 %).

## 4.2 Medidas antropométricas

O peso, a circunferência abdominal e o índice de massa corporal (IMC) não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos.

A água corporal total, quando medida em valores absolutos, foi igual nos três grupos, porém quando consideramos a relação entre a água corporal total e o peso, os valores foram maiores no grupo chagásico. Não houve diferença significativa entre o grupo idiopático e controle ( $p= 0,707$ ).

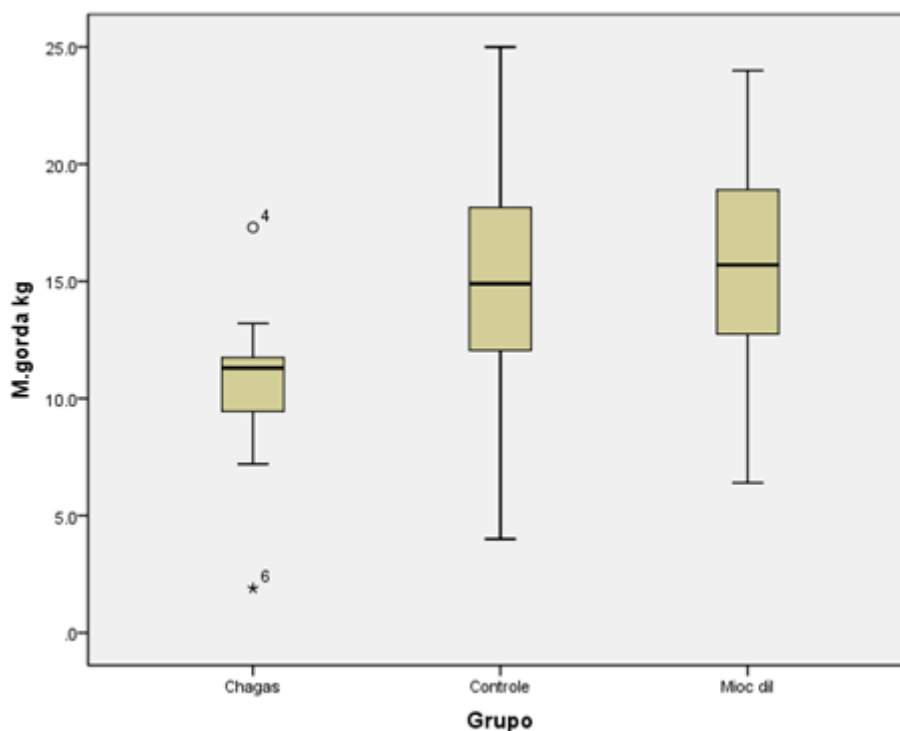
A massa gorda, tanto em valores absolutos quanto em porcentagem, foi menor no grupo chagásico comparado ao controle e idiopático, com significância estatística nos valores absolutos. Não houve diferença significativa entre o grupo idiopático e controle ( $p= 0,953$ ).

Os dados antropométricos estão descritos na tabela 2.

**Tabela 2 -** Medidas antropométricas

Medidas	Grupo Controle	Grupo Idiopático	Grupo chagásico	Valor de p
Peso (kg)	70,4 (8,5)	67,10 (11,2)	65,8 (8,8)	0,595
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,9 (1,2)	24,3 (0,3)	23,2 (1,5)	0,500
Circunferência abdominal (cm)	83,1 (7,4)	81,8 (6,9)	82,4 (8,1)	0,634
Água corporal total (l)	39,9 (6,2)	37,2 (8,3)	40,3 (6,2)	0,460
Água corporal/peso(l/kg)	56,8 (6,9)	54,6 (6,7)	61,9 (4,7)*	0,004
Massa gorda (kg)	14,5 (5,8)	15,9 (4,5)	10,5 (3,3)*	0,001
Massa gorda (%)	20,7 (8,1)	21,5 (5,3)	16,1 (5,0)	0,006

Valores expressos em média ( $\pm$  DP) \*  $p<0,05$  em relação ao grupo controle e idiopático  
 IMC: índice de massa corporal; ACT: água corporal total; kg: quilogramas, %: porcentagem



**Gráfico 1 - Massa gorda nos três grupos**

#### 4.3 Ecocardiograma transtorácico

A fração de ejeção foi menor e o diâmetro diastólico ventricular esquerdo maior no grupo idiopático e chagásico em relação ao controle. Não houveram diferenças entre os grupos idiopático e chagásico com relação a estes parâmetros ( $p = 0,06$  e  $p = 0,57$ , respectivamente).

Com relação aos parâmetros de função diastólica, volume atrial esquerdo indexado e relação E/Em, os grupos idiopático e chagásico apresentaram valores maiores em relação ao controle. Não houve diferença significativa entre os grupos idiopático e chagásico ( $p = 0,09$  e  $p = 0,23$ , respectivamente). Os índices de desempenho miocárdico de VE e VD (IDMVE e IDMVD) foram maiores nos grupos idiopático e chagásico em relação ao controle, não havendo diferença entre eles ( $p = 0,48$  e  $p = 0,16$ , respectivamente).

As velocidades ao Doppler tecidual (Sm VE, Sm VD e Em lateral) foram menores nos grupos idiopático e chagásico em relação ao controle. O único

parâmetro com diferença estatística entre os grupos idiopático e chagásico foi a onda Em lateral, menor no grupo de pacientes com miocardiopatia idiopática ( $p = 0,008$ ).

As medidas obtidas no ecocardiograma transtorácico estão descritas na tabela 3.

**Tabela 3 -** Medidas obtidas no ecocardiograma transtorácico

Medidas	Grupo Controle	Grupo Idiopático	Grupo Chagásico	Valor de p
FEVE (%)	74,67 (4,61)	27,47 (5,19) *	30,20 (5,76)*	< 0,001
DDVE (mm)	46,93 (5,62)	66,47 (9,21) *	64,53 (6,12)*	< 0,001
VAEi (ml/m <sup>2</sup> )	17,47 (4,16)	47,43 (19,54) *	39,28 (18,94)*	< 0,001
Rel E/Em	4,74 (1,41)	11,37 (4,42) *	9,38 (2,32)*	< 0,001
IDM VE	0,39 (0,12)	0,78 (0,21) *	0,86 (0,26)*	< 0,001
IDM VD	0,32 (0,11)	0,33 (0,24) *	0,55 (0,29)*	0,039
Sm VE (m/s)	0,11 (0,02)	0,05 (0,02) *	0,06 (0,01)*	< 0,001
Sm VD (m/s)	0,17 (0,03)	0,08 (0,02)*	0,11 (0,03)*	< 0,001
E' lateral (m/s)	0,18 (0,04)	0,07 (0,04)*	0,10 (0,02)*	< 0,001

Valores expressos em média ( $\pm$  DP) \*  $p < 0,05$  em relação ao grupo controle

FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda, DDVE: diâmetro diastólico ventricular esquerdo; DDVD: diâmetro diastólico ventricular direito; mm: milímetros; VAEi: volume atrial esquerdo indexado; Rel E/E': relação entre a onda E do fluxo mitral com a onda E do anel mitral; IDMVE: índice de desempenho miocárdico ventricular esquerdo; IDMVD: índice de desempenho miocárdico ventricular direito; S' mitral: velocidade sistólica do anel mitral lateral; E' lateral: velocidade diastólica precoce no anel mitral lateral; S' tricúspide: velocidade sistólica do anel tricúspide; m/s: metros por segundo.

#### 4.4 Perfil lipídico e glicemia de jejum

Não houveram diferenças entre os grupos com relação à dosagem de glicemia, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos (tabela 4).

**Tabela 4 -** Medidas de glicemia e perfil lipídico

Medidas	Grupo controle	Grupo idiopático	Grupo Chagásico	Valor de p
Glicose	93,47 (14,41)	98,87 (7,97)	93,80 (8,18)	0,06
Colesterol total	190,0 (28,03)	183,5 (39,41)	193,7 (38,85)	0,84
LDL-colesterol	116,6 (25,14)	117,56 (30,32)	123,1 (34,38)	0,96
HDL-colesterol	53,07 (17,05)	45,69 (13,31)	49,53 (9,30)	0,41
Triglicerídeos	101,3 (69,56)	101,06 (31,48)	105,3 (81,80)	0,48

Valores expressos em média ( ± DP) \* p <0,05 em relação ao grupo controle

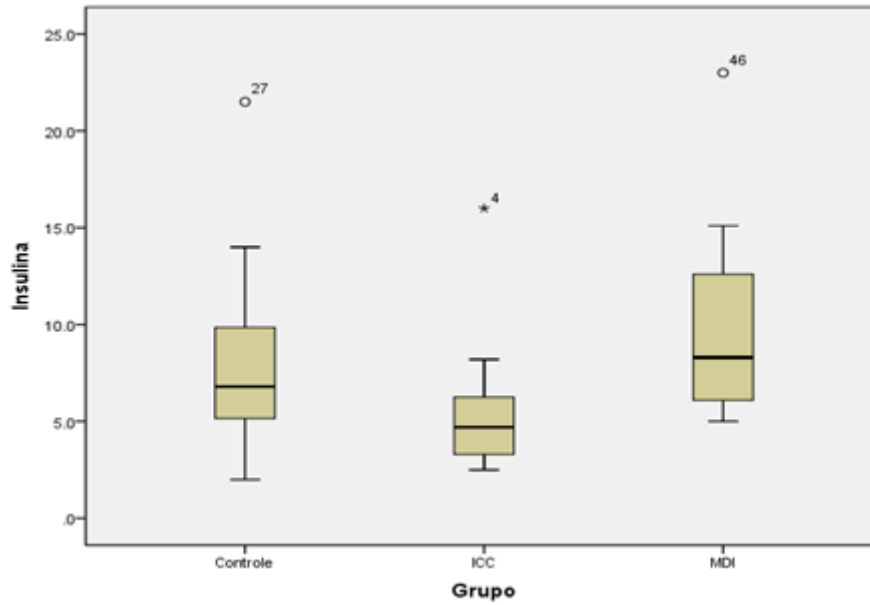
#### 4.5 Parâmetros metabólicos e inflamatórios

As dosagens de insulina foram menores no grupo miocardiopatia chagásica em comparação ao grupo controle e de pacientes com miocardiopatia dilatada. Com relação à leptina e adiponectina e o índice HOMA-IR, não houve diferença significativa entre os grupos (tabela 5).

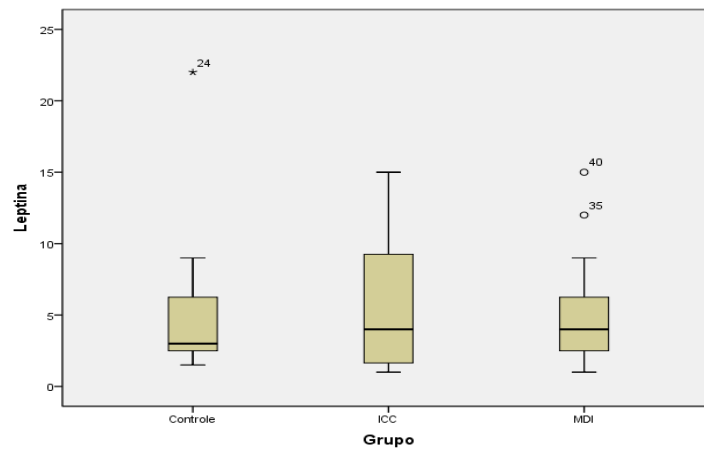
**Tabela 5 –** Medidas de parâmetros metabólicos

Medidas	Grupo controle	Grupo idiopático	Grupo chagásico	Valor de p
Insulina (μU/ml)	8,08 (4,94)	9,94 (5,03)	5,45 (3,37) *	0,007
Leptina (ng/ml)	5,61 (5,96)	5,0 (3,95)	5,57 (5,06)	0,951
Adiponectina (ng/ml)	10,13 (4,84)	13,53 (8,40)	14,50 (6,33)	0,369
HOMAR-IR	1,30 (0,80)	1,64 (1,18)	2,13 (1,46)	0,082

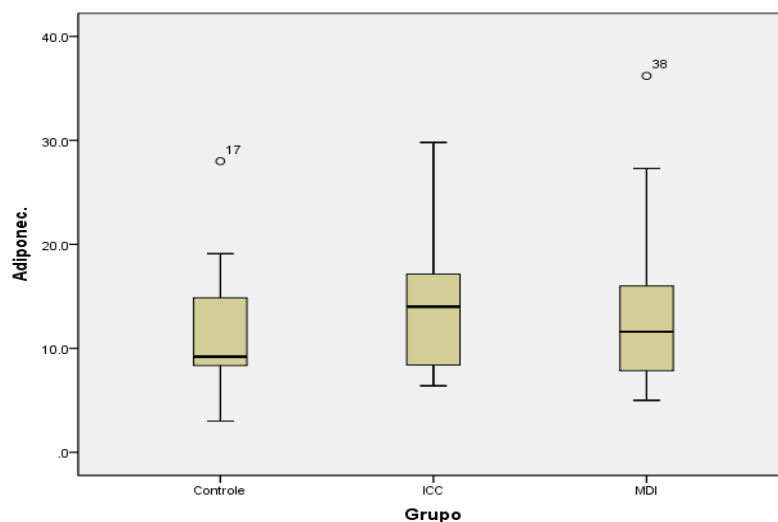
Valores expressos em média ( ± DP) \* p <0,05 em relação ao grupo idiopático e controle



**Gráfico 2-** Valores de insulina nos três grupos



**Gráfico 3 -** Valores obtidos na dosagem de leptina nos três grupos



**Gráfico 4 -** Valores obtidos na dosagem adiponectina nos três grupos

As dosagens de interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa foram maiores no grupo chagásico em relação aos outros grupos (tabela 6).

**Tabela 6 -** Medidas das citocinas inflamatórias

Medidas	Grupo controle	Grupo idiopático	Grupo chagásico	Valor de p
Interleucina-6 (pg/ml)	7,24 (2,13)	11,16 (15,60)	18,43* (2,64)	0,0001
TNF-α (pg/ml)	16,93 (10,60)	19,29 (7,87)	26,49* (12,17)	0,007

Valores expressos em mediana (intervalo interquartil)  
TNF-α: fator de necrose tumoral-alfa

\* $p < 0,05$  em relação ao grupo controle e idiopático

#### 4.6 Avaliação do sistema nervoso autônomo

#### 4.6.1 Análise do Holter de 24 horas

Com relação aos parâmetros de avaliação global, o índice ASDNN foi menor nos grupos idiopático e chagásico em relação ao controle, o índice SDNN foi menor apenas no grupo idiopático em relação ao controle e o índice SDANN não apresentou diferença significativa entre os três grupos.

Os índices de avaliação da atividade parassimpática, rMSSD e pNN>50, não apresentaram diferença significativa entre os três grupos.

Os dados referentes aos índices de análise no domínio do tempo ao Holter de 24 horas estão descritos na tabela 7.

**Tabela 7-** Índices de análise no domínio do tempo ao Holter de 24 horas

Índice	Grupo controle	Grupo idiopático	Grupo chagásico	Valor de p
SDNN (ms)	138 (25,1)	111 (108,1)*	124 (28,1)	0,014
SDANN (ms)	117 (16,1)	101 (91,2)	108 (35,3)	0,072
ASDNN (ms)	62 (16,2)	43 (45,1)*	48 (18,2)*	0,001
RMSSD (ms)	31 (11,1)	29 (20,2)	22 (15,3)	0,303
pNN>50 (%)	8,4 (8,1)	6,9 (2,7)	3,0 (8,6)	0,174

Valores expressos em mediana (intervalo interquartil) \* p < 0,05 em relação ao grupo controle  
 ms: milissegundos; SDNN: desvio padrão médio de todos os intervalos RR; SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos RR em intervalos de 5 minutos; ASDNN: média dos desvios-padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos; RMSSD: raiz quadrada das diferenças sucessivas da duração dos ciclos normais medidos; pNN50: porcentagem dos ciclos sucessivos com diferenças de duração acima de 50 ms; un: unidades normalizadas

#### 4.6.2 Análise no domínio da frequência ao Holter de 24 horas

O parâmetro de força total (avaliação global da VFC) foi menor nos grupos idiopático e chagásico em relação ao grupo controle.



Com relação aos valores absolutos do componente em baixa frequência (BF), que avalia a atividade simpática, ambos os grupos (idiopático e chagásico) apresentaram valores menores em relação ao grupo controle.

Os valores do componente em alta frequência (AF), que avalia a função parassimpática, apresentaram diferença estatística apenas na comparação entre o grupo idiopático e o grupo controle.

A avaliação do balanço simpato-vagal através da relação BF/AF não apresentou diferença estatística entre os grupos.

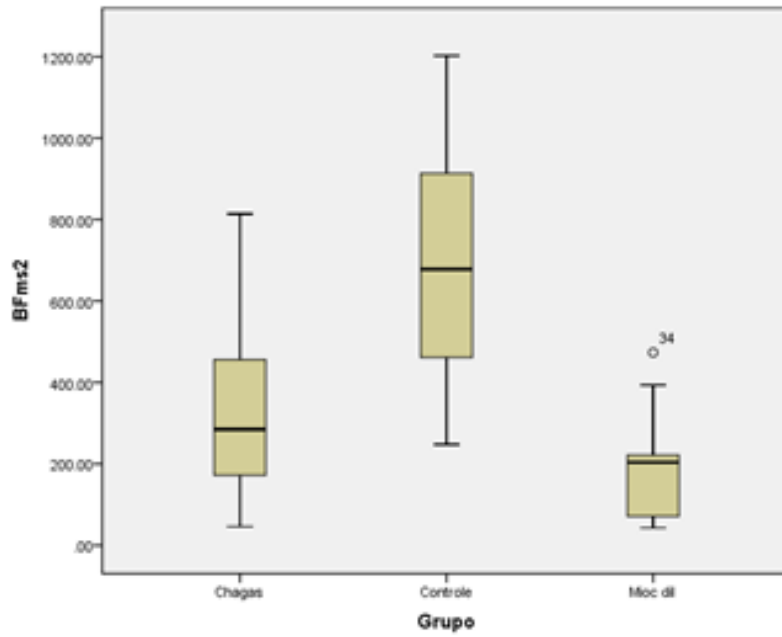
Não houve diferença estatística na comparação entre os grupos idiopático e chagásico, com relação a nenhum parâmetro de avaliação do SNA.

Os dados referentes aos parâmetros de análise no domínio da frequência ao Holter de 24 horas estão descritos na tabela 8.

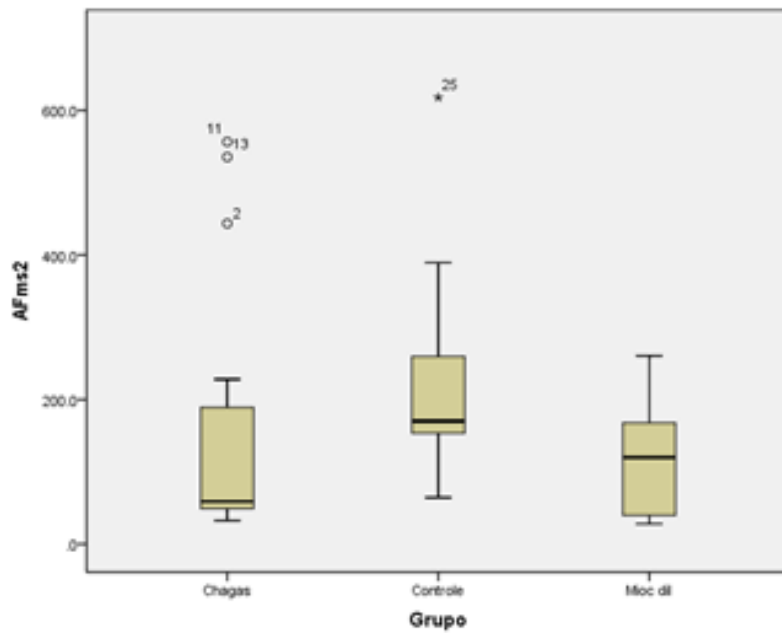
**Tabela 8 -** Índices de análise no domínio da frequência ao Holter de 24 horas

Índice	Grupo controle	Grupo idiopático	Grupo chagásico	Valor de p
Força total (ms <sup>2</sup> )	2091,41 (1102,40)	996,26 (1002,91)*	1178,97* (771,32)	0,001
BF (ms <sup>2</sup> )	678,08 (524,70)	203,88 (214,83)*	284,93* (316,61)	0,001
AF (ms <sup>2</sup> )	170,06 (161,50)	119,74 (62,34)*	58,87 (181,61)	0,023
BF/AF	3,10 (3,31)	1,55 (2,09)	3,00 (4,22)	0,030

Valores expressos em mediana (intervalo interquartil) \* p < 0,05 em relação ao grupo controle ms: milissegundos; BF: baixa frequência; AF: alta frequência



**Gráfico 5 -** Componente BF nos três grupos



**Gráfico 6 -** Componente AF nos três grupos

#### 4.7 Correlações

A leptina apresentou correlação positiva no grupo chagásico com a insulina ( $r = 0,579$ ;  $p = 0,024$ ) e com o sistema nervoso autonomo simpático BF/AF ( $r = 0,509$ ;  $p = 0,053$ ). Houve correlação negativa no grupo chagásico com o sistema nervoso autonomo parassimpático RMSSD ( $r = -0,525$ ;  $p = 0,044$ ) e pNN50 ( $r = -0,588$ ;  $p = 0,021$ ) e com massa magra ( $r = -0,735$ ;  $p = 0,002$ ). A adiponectina apresentou correlação negativa significativa com medidas de avaliação do SNA no grupo chagásico BF/AF ( $r = -0,642$ ;  $p = 0,010$ ) e nos grupos chagásicos e idiopático com relação a massa gorda ( $r = -0,651$ ;  $p = 0,091$ ) e ( $r = -0,465$ ;  $p = 0,071$ ), respectivamente.

Houve correlação positiva da insulina no grupo chagásico com leptina e sistema nervoso autônomo (atividade simpática), BF/AF e BF e correlação negativa com adiponectina (tabela 9).

**Tabela 9 -** Coeficiente de correlação de Spearman para insulina

Variáveis	Estatística	Grupos		
		Controle	Chagásico	idiopático
Leptina	Coeficiente de correlação de Spearman	0,294	0,579	0,321
	Valor p	0,381	0,024	0,263
Adiponectina	Coeficiente de correlação de Spearman	0,045	-0,603	0,455
	Valor p	0,894	0,017	0,102
IL-6	Coeficiente de correlação de Spearman	0,095	0,338	-0,037
	Valor p	0,748	0,217	0,899
BF/AF	Coeficiente de correlação de Spearman	-0,086	0,562	0,036
	Valor p	0,761	0,029	0,915
BF (un)	Coeficiente de correlação de Spearman	-0,086	0,562	.
	Valor p	0,761	0,029	.
BF (ms <sup>2</sup> )	Coeficiente de correlação de Spearman	-0,064	0,166	-0,018
	Valor p	0,820	0,553	0,958
AF (ms <sup>2</sup> )	Coeficiente de correlação de Spearman	0,007	-0,141	-0,273
	Valor p	0,980	0,617	0,417
ASDNN	Coeficiente de correlação de Spearman	0,124	-0,105	0,081
	Valor p	0,661	0,709	0,782
RMSSD	Coeficiente de correlação de Spearman	0,137	-0,103	0,047
	Valor p	0,627	0,716	0,874
pNN50	Coeficiente de correlação de Spearman	0,118	-0,124	0,020
	Valor p	0,675	0,659	0,946
FEVE	Coeficiente de correlação de Spearman	-0,347	0,240	-0,148
	Valor p	0,206	0,389	0,613
Relação E/E'	Coeficiente de correlação de Spearman	0,132	0,267	0,415
	Valor p	0,639	0,337	0,205
VAEi (ml/m <sup>2</sup> )	Coeficiente de correlação de Spearman	0,079	-0,228	0,259
	Valor p	0,781	0,413	0,417
IDMVE	Coeficiente de correlação de Spearman	0,038	0,000	0,393
	Valor p	0,894	1,000	0,383
IDMVD	Coeficiente de correlação de Spearman	-0,335	-0,020	0,314
	Valor p	0,223	0,945	0,544
Massa gorda (kg)	Coeficiente de correlação de Spearman	0,329	0,218	-0,174
	Valor p	0,232	0,434	0,553
Massa magra (%)	Coeficiente de correlação de Spearman	-0,296	-0,302	0,167
	Valor p	0,283	0,273	0,568

## 4.8 Regressão

Foi realizada análise de regressão multivariada para a insulina.

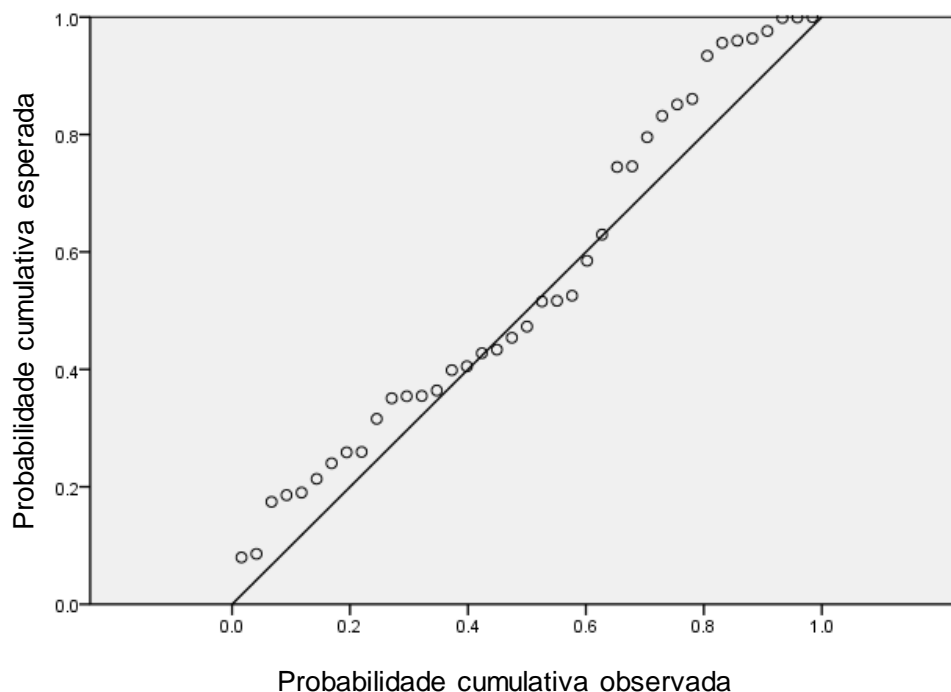
**Modelo:**  $\text{Insulina} = \alpha + \beta_1 \cdot \text{Grupo} + \beta_2 \cdot \text{Leptina} + \beta_3 \cdot \text{Adiponectina} + \beta_4 \cdot \text{BF} + \beta_5 \cdot \text{BF/AF} + \text{erro}$

**onde:**

- $\alpha$ : valor esperado da insulina quando o baseline do grupo é controle e a leptina, adiponectina, BF e BF/AF é zero
- $\beta_1$ : efeito de grupo na média de insulina quando os demais parâmetros estão no baseline
- $\beta_2$ : efeito da leptina na média da insulina, quando este é aumentado em uma unidade
- $\beta_3$ : efeito da adiponectina na média da insulina, quando este é aumentado em uma unidade
- $\beta_4$ : efeito do BF na média da insulina, quando este é aumentado em uma unidade
- $\beta_5$ : efeito do BF/AF na média da insulina, quando este é aumentado em uma unidade.

Foi utilizado o método de *Stepwise* para verificar qual variáveis, daquelas incluídas no modelo completo, são estatisticamente significantes no modelo final.

Pelo método de *Stepwise*, temos que o **modelo final para insulina contém apenas a adiponectina**. Não há efeito de grupo de Leptina, de BF ou de BF/AF na insulina.



**Gráfico 7 --** Regressão multivariada para insulina

Na tabela 10 temos os coeficientes do modelo final para insulina, que pode ser reescrito como:

**Modelo final:**  $\text{insulina} = 10,556 - 0,332 \cdot \text{Adiponectina} + \text{erro}$ ,

**onde:**

- $\alpha$ : valor esperado da insulina quando o baseline do grupo é controle e a leptina, adiponectina, BF e BF/AF é zero
- $\beta_3$ : efeito da adiponectina na média da insulina, quando este é aumentado em uma unidade.

**Tabela 10 -** Coeficientes do modelo final da insulina

Modelo	Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados	t	Sig.	Intervalo de confiança para B (95%)		
	B	Desvio padrão	Beta			Limite inferior	Limite superior	
1	(Constant)	10.556	1.890		5.586	.000	6.647	14.465
	Adiponectina	-.332	.137	-.451	-2.426	.024	-.616	-.049

Podemos interpretar que, em geral, a média da insulina é de 10,556 e que a adição de uma unidade de adiponectina reduz a média da insulina em 0,332.

## **5. DISCUSSÃO**

---

Em nosso estudo observamos que os pacientes com miocardiopatia chagásica apresentavam níveis de insulina diminuídos quando comparados ao grupo de pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática pareados por IMC, fração ejeção e tratamento otimizado.

A maioria dos estudos demonstra diminuição de seus níveis ou comprometimento de sua função em pacientes chagásicos. Guariento et al. demonstraram menor resposta de insulina à sobrecarga oral de glicose, sugerindo secreção diminuída ou sensibilidade aumentada à insulina <sup>71,72</sup>. Outro estudo demonstrou resposta diminuída de insulina à sobrecarga venosa de glicose, sugerindo um estado hipoinsulinêmico nos chagásicos por denervação ou injúria pancreática <sup>73,74</sup>. Em 2012, Silva et al. publicaram estudo com teste de tolerância a insulina e observaram que os pacientes chagásicos apresentavam menor resposta hemodinâmica de aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca que o grupo controle <sup>75</sup>. Esta resposta diminuída sugere que a denervação simpática encontrada na DC compromete a resposta à ação da insulina <sup>76</sup>. Nagajyothi et al. em modelo animal, demonstraram secreção reduzida de insulina na fase aguda da DC, persistindo até a fase crônica, provavelmente, por inflamação pancreática e disfunção das células  $\beta$  do pâncreas <sup>77</sup>

Em nosso estudo evidenciamos diferença significativa no nível de insulina mais baixo no grupo chagásico comparado ao grupo idiopático e controle. Em outro estudo observou-se que pacientes com insuficiência cardíaca de outras etiologias apresentam níveis aumentados de insulina e de resistência insulínica <sup>75</sup>. Portanto, a diferença significativa de insulina mais baixa encontrada no grupo chagásico em nosso estudo, poderia indicar a



presença de fatores que interfiram na secreção e ou na ação da insulina na DC.

A diferença dos valores de insulina entre os grupos chagásico e dilatado idiopático nos permite concluir que não apenas a síndrome de insuficiência cardíaca manifesta é responsável pela diminuição dos níveis, mas peculiaridades da fisiopatologia dos pacientes com cardiopatia chagásica.

Dentre as possíveis explicações temos diminuição da leptina, aumento da adiponectina e disfunção sistema nervoso autônomo.

Observamos que os níveis séricos de leptina foram semelhantes entre os grupos. Fernandes et al observaram que pacientes com miocardiopatia chagásica com disfunção apresentavam diminuição dos níveis de leptina quando comparados a um grupo sem disfunção ventricular<sup>59</sup>. Em nosso estudo, observamos uma correlação positiva entre níveis de leptina e insulina .

Com relação à leptina, os dados de estudos prévios são discordantes quanto a seus níveis em pacientes com insuficiência cardíaca. Alguns estudos demonstraram níveis aumentados, sobretudo em classes funcionais mais avançadas, e outros estudos demonstraram níveis diminuídos, principalmente em pacientes com caquexia<sup>57,58</sup>.

Um aspecto a ser lembrado é a associação existente entre a caquexia e a diminuição dos níveis de leptina. Nosso estudo não avaliou o diagnóstico de caquexia, pois foi feito em uma única avaliação, o principal critério para o diagnóstico de caquexia cardíaca é a variação do peso em um determinado período de tempo, visto em avaliações seriadas<sup>58,88,89</sup>. No entanto, os pacientes do grupo chagásico de nosso estudo, embora apresentassem peso e IMC semelhantes aos outros grupos, mostraram menor massa gorda e não

observamos diferenças dos níveis de leptina entre os grupos. Apesar disso, ainda são necessários mais estudos para se avaliar o comportamento dos níveis de leptina em pacientes chagásicos, comparando-os com outras etiologias de IC e estudando seus fatores determinantes.

A leptina apresentou correlação positiva no grupo chagásico com a insulina ( $r = 0,579$ ;  $p = 0,024$ ) e com o sistema nervoso autônomo simpático BF/AF ( $r = 0,509$ ;  $p = 0,053$ ). Alguns estudos, sobretudo em animais, demonstraram que a leptina é fortemente influenciada pelo SNA, outros, em humanos não conseguiram observar tal influência<sup>54,90</sup>. Houve correlação negativa no grupo chagásico com o sistema nervoso autônomo parassimpático RMSSD ( $r = -0,525$ ;  $p = 0,044$ ) e pNN50 ( $r = -0,588$ ;  $p = 0,021$ ) e com massa magra ( $r = -0,735$ ;  $p = 0,002$ ).

Houve correlação positiva da insulina no grupo chagásico com leptina e sistema nervoso autônomo (atividade simpática), BF/AF e BF e correlação negativa com adiponectina.

A associação entre a atividade simpática e a resistência a insulina já é bem estabelecida e entre a leptina e a insulina já foi demonstrada em outros estudos<sup>75-77</sup>

Os níveis de adiponectina foram avaliados em modelos animais de infecção aguda pelo *T. cruzi*. Estes estudos demonstram diminuição dos níveis de adiponectina, provavelmente, secundária ao perfil pró-inflamatório causado pela infecção ou à interferência na síntese de adipocitocinas causada pela presença do parasita nos adipócitos<sup>63,64,91,92</sup>. No entanto, os dados são escassos com relação aos níveis de adiponectina na fase crônica da DC em humanos.

Sam et al. demonstraram que a hipoadiponectinemia exacerba a hipertrofia ventricular esquerda e a IC diastólica em modelos animais<sup>94</sup>. Na insuficiência cardíaca, independente da etiologia, a adiponectina apresenta comportamento bifásico, com níveis diminuídos na IC diastólica e aumentados na IC sistólica<sup>90,93</sup>. Em humanos, foi descrita associação entre níveis diminuídos de adiponectina e piora de parâmetros de avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, tanto no ecocardiograma como no cateterismo cardíaco<sup>94,95</sup>. Na IC sistólica, os níveis séricos de adiponectina estão aumentados, funcionando inclusive como preditores de morbidade e mortalidade<sup>96,97</sup>. Estudos prévios relacionam a hiperadiponectinemia com maior severidade da IC e demonstram sua diminuição com o tratamento<sup>98,99</sup>.

Em nosso estudo, observamos um aumento não significativo da adiponectina nos pacientes com miocardiopatia dilatada e chagásica. Em modelos animais, na fase aguda há diminuição dos níveis de adiponectina. Vale ressaltar que o grupo chagásico apresentou massa gorda menor, o que também poderia levar a um aumento dos níveis de adiponectina.

No entanto, devemos chamar a atenção para o aumento da adiponectina em estudos com chagásicos sem disfunção cardíaca (FEVE normal), apenas ECG alterado, sem quadro clínico de IC que apresentavam peso, IMC e massa gorda semelhantes aos grupos controles. Estes dados sugerem que os níveis de adiponectina estão aumentados mesmo na fase inicial da cardiopatia chagásica crônica e poderiam funcionar como um marcador precoce de gravidade. Além disso, a análise dos fatores determinantes para o aumento da adiponectina nesse grupo pode ser importante para o estudo da fisiopatologia da CCC.

Vários são os mecanismos propostos para o aumento da adiponectina na IC sistólica de qualquer etiologia. Os pacientes com caquexia cardíaca apresentam níveis de adiponectinemia maiores que os pacientes com IC sistólica sem caquexia. Ainda não está claro se o aumento de adiponectina nesses pacientes é causa ou efeito da caquexia <sup>47,100</sup>. Bobbert et al. demonstraram que pacientes com cardiomiopatia inflamatória apresentam níveis maiores de adiponectina que pacientes com cardiomiopatia não inflamatória e, entre os pacientes com cardiomiopatia inflamatória, aqueles que possuíam maiores níveis de adiponectina apresentavam melhor evolução. Estes dados sugerem que o aumento de adiponectina poderia funcionar como um mecanismo de compensação pela sua ação anti-inflamatória <sup>48</sup>. Outros mecanismos propostos para o aumento da adiponectina na IC sistólica são: um efeito compensatório para a resistência a insulina encontrada na IC ou um mecanismo de resistência à ação da adiponectina <sup>101</sup>.

Além disto, foi descrito também que a produção local de adiponectina que pode estar desregulado na cardiomiopatia dilatada. A apoptose dos cardiomiócitos é um importante mecanismo de morte celular e de disfunção miocárdica. A adiponectina produzida localmente atua como um fator de prevenção à apoptose cardíaca. Portanto, o aumento da secreção de adiponectina no coração de pacientes com IC pode ser explicado como um mecanismo de proteção contra a apoptose <sup>102,103,104</sup>. Especificamente na DC, foi descrita apoptose de cardiomiócitos e de células do tecido adiposo epicárdico em animais na fase crônica. Portanto, o aumento dos níveis séricos de adiponectina pode refletir um mecanismo compensatório de proteção. Outro fator a ser considerado nos pacientes chagásicos é a persistência do *T. cruzi*

no tecido adiposo de pacientes na fase crônica demonstrada em estudo recente, o que poderia influenciar a secreção de adiponectina pelos adipócitos<sup>105,106</sup>.

Outros estudos, ao demonstrarem uma redução dos níveis de adiponectina com o uso de betabloqueadores em pacientes com IC, sugerem que a ativação simpática poderia aumentar os níveis de adiponectina e que os betabloqueadores inibiriam esta ação<sup>107-109</sup>. No entanto, devemos lembrar que esta redução dos níveis de adiponectina poderia ser explicada também por uma maior compensação da IC com o tratamento<sup>98-100</sup>.

A adiponectina apresentou correlação negativa significativa com medidas de avaliação do SNA no grupo chagásico BF/AF ( $r = -0,642$ ;  $p = 0,010$ ) e nos grupos chagásicos e idiopático com relação a massa gorda ( $r = -0,651$ ;  $p = 0,091$ ) e ( $r = -0,465$ ;  $p = 0,071$ ), respectivamente.

Com relação ao metabolismo, os níveis de glicemia, lipídeos sanguíneos, adiponectina, HOMA-IR e leptina não demonstraram diferenças significativas entre os grupos. Apenas para a insulina houve diferença menor no grupo chagásico comparado ao idiopático.

Existem poucos estudos sobre mediadores metabólicos em miocardiopatia dilatada chagásica e idiopática com resultados conflitantes. Os dados referentes à dosagem de glicose são discordantes dos apresentados por Santos et al. que demonstraram maior frequência de Diabetes mellitus e hiperglicemia em pacientes com cardiopatia chagásica. No entanto, este estudo foi retrospectivo e apenas um terço das pacientes possuía a documentação do estado nutricional, fator que pode ter influenciado os resultados<sup>73</sup>. Por outro lado, Guariento et al. não demonstraram diferenças nos níveis de glicemia em

jejum e no teste de tolerância oral à glicose em pacientes chagásicos comparados a um grupo controle<sup>71,72</sup>. Geraix et al. encontraram uma prevalência de hiperglicemia em 12% e dislipidemia em 74% de pacientes chagásicos, porém, sem comparação com grupo controle<sup>74</sup>.

Estudos em animais e humanos, com exposição ao frio como forma de ativar o sistema nervoso simpático, demonstraram redução dos níveis de adiponectina<sup>110,111</sup>. Também já foi relatada associação entre hipoadiponectinemia e hiperatividade simpática em pacientes com Diabetes mellitus e apneia obstrutiva do sono<sup>112-115</sup>.

A relação causa-efeito desta associação ainda não está bem estabelecida. Um estudo realizado por Tanida et al. demonstrou que a infusão intravenosa de adiponectina reduziu a atividade do nervo simpático renal em modelos animais<sup>116</sup>. Por outro lado, estudos realizados com uso de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos *in vitro* e *in vivo* demonstraram redução da expressão e secreção de adiponectina por meio de um efeito inibitório direto sobre os adipócitos<sup>117, 118</sup>.

O tecido adiposo possui inervação predominantemente do sistema nervoso simpático. Podemos supor que o acometimento periférico do sistema nervoso simpático poderia levar à redução da atividade simpática no tecido adiposo e aumentar a secreção de adiponectina<sup>119,120</sup>. Este mecanismo pode ser explicado de duas formas. Por um lado, o acometimento do sistema simpático poderia levar à perda do efeito inibitório direto do tônus adrenérgico sobre a expressão e secreção da adiponectina pelos adipócitos. Por outro lado, a principal ação do sistema nervoso simpático no tecido adiposo é o estímulo à lipólise com maior produção de ácidos graxos livres<sup>120</sup>. O acúmulo de ácidos

graxos livres no tecido adiposo reduz a secreção de adiponectina. Portanto, a redução da atividade simpática no tecido adiposo poderia reduzir a produção de ácidos graxos livres, levando a um aumento nos níveis de adiponectina.

Além disto, existem estudos sugerindo que a adiponectina aumentada no quadro de IC pode ser, pelo menos em parte, proveniente do tecido adiposo cardíaco<sup>103,104</sup>. Acreditamos que a redução da atividade simpática cardíaca poderia ser um dos fatores de aumento na secreção de adiponectina pelo coração. Novos estudos são necessários para se avaliar a fisiopatologia da ação do sistema nervoso simpático sobre a secreção da adiponectina e para melhor definir sua relação de causa e efeito.

Com relação à atividade inflamatória, nossos dados estão em concordância com a maioria dos estudos prévios que demonstraram aumento dos níveis de citocinas inflamatórias nos pacientes com cardiopatia chagásica. As principais citocinas encontradas em níveis aumentados na cardiopatia chagásica comparadas ao grupo controle e idiopático são: TNF- $\alpha$  e interleucina-6<sup>27,30</sup>.

Em nossa casuística, não observamos correlações entre atividade simpática e marcadores inflamatórios. Estudo publicado por Llaguno et al. em 2011, avaliou a relação entre citocinas inflamatórias e índices de variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com DC. Foi observada relação inversa entre parâmetros globais de VFC e os níveis de citocinas inflamatórias, sugerindo ação inibitória do sistema parassimpático sobre a resposta inflamatória<sup>122</sup>.

No entanto, Elenkov et al. descreveram a ação do sistema nervoso simpático também inibindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias do tipo

TH1.<sup>123</sup> A IL-6, especificamente, teve sua produção diminuída pela ação de catecolaminas em estudo desenvolvido em animais<sup>124</sup>. Outros estudos demonstraram ação contrária das catecolaminas sobre a IL-6, com o aumento da atividade simpática associado com aumento na produção desta citocina <sup>125</sup>.

Portanto, os dados referentes à associação da atividade do SNA com a IL-6 aparentemente não são conclusivos. Vale lembrar que, na análise multivariada realizada em nosso estudo, nenhuma variável estudada permaneceu significativa como determinante independente dos níveis pró inflamatórios; sugerindo que outros fatores podem ser mais importantes. Alguns autores acreditam que o acometimento do SNA ocorre apenas nas fases mais tardias de cardiopatia, e é secundário à disfunção ventricular.<sup>126</sup> Estes dados reforçam a necessidade de novos estudos para a avaliação da associação entre as citocinas inflamatórias e a atividade do sistema nervoso autônomo na DC.

Com relação ao acometimento do ramo simpático, em geral, nas formas mais avançadas da cardiopatia chagásica, os dados são mais controversos. Em pacientes com insuficiência cardíaca de qualquer etiologia, é bem estabelecido o aumento da atividade simpática periférica, medida pelo aumento da concentração plasmática ou urinária de noradrenalina e pelo aumento da atividade no nervo simpático muscular periférico <sup>127</sup>. Na avaliação da atividade simpática cardíaca em pacientes com IC de qualquer etiologia, é comum o achado de concentração diminuída de noradrenalina no tecido miocárdico, provavelmente por alteração na captação e diminuição do armazenamento neuronal <sup>128</sup>. Estas alterações levam a perda de terminações nervosas adrenérgicas miocárdicas na IC<sup>129,130</sup>. A análise da variabilidade da frequência



cardíaca nos pacientes com IC demonstra diminuição do poder total e do componente de baixa frequência. Estes achados sugerem diminuição da resposta cardíaca à estimulação adrenérgica por dessensibilização dos receptores e/ou comprometimento da transdução do sinal pós-receptor<sup>131</sup>.

Na cardiopatia chagásica, alguns estudos demonstraram diminuição dos níveis plasmáticos ou urinários de noradrenalina em pacientes com IC, sugerindo diminuição da atividade simpática periférica<sup>132,133</sup>. No entanto, outro estudo, que avaliou a atividade do nervo simpático muscular, demonstrou aumento da ativação simpática no grupo com miocardiopatia chagásica similar aos grupos com miocardiopatia isquêmica e idiopática. Os autores sugeriram que ocorre aumento da atividade simpática periférica como consequência da disfunção ventricular sem interferência da etiologia chagásica<sup>134</sup>.

Em nosso estudo, avaliamos a atividade simpática cardíaca por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca. Não houve diferença estatística na comparação entre os grupos idiopático e chagásico, com relação a nenhum parâmetro de avaliação do SNA.

Vale lembrar que optamos por não suspender o uso das medicações prescritas e todos os pacientes com disfunção cardíaca estavam em uso de betabloqueador, o que pode aumentar a modulação vagal cardíaca e diminuir a atividade simpática<sup>127,135</sup>. Simões et al. estudaram o sistema nervoso simpático cardíaco com a análise das terminações nervosas simpáticas por meio da captação de metaiodobenzilguanidina marcada com I-123. Estes autores observaram acometimento da inervação simpática já em pacientes com a forma indeterminada e acometimento ainda mais intenso em pacientes com cardiomiopatia chagásica e disfunção ventricular<sup>136</sup>. Nastari et al. compararam

a concentração de noradrenalina miocárdica em pacientes com cardiopatia chagásica e doença arterial coronária (DAC) com e sem disfunção ventricular. Nos pacientes com disfunção ventricular, os autores observaram que os níveis de noradrenalina miocárdica na cardiopatia chagásica estavam diminuídos de modo similar nos pacientes com DAC. Mas, em pacientes sem disfunção ventricular, os pacientes com doença de Chagas apresentaram concentração de noradrenalina miocárdica mais baixa, quando comparada àquela encontrada em pacientes com doença arterial coronariana. Estes dados sugerem denervação simpática precoce em pacientes com cardiomiopatia chagásica <sup>128</sup>.

A ausência da avaliação evolutiva dos pacientes quanto ao diagnóstico de caquexia pode ter omitido algumas informações importantes da associação da caquexia cardíaca com os parâmetros metabólicos e inflamatórios estudados. Além disso, a exclusão de pacientes com IC em classes funcionais mais avançadas (III e IV) pode ter impedido o surgimento de alterações mais evidentes no metabolismo, sistema inflamatório e função autonômica.

## **6. CONCLUSÕES**

---

- Os níveis de insulina foram menores nos pacientes com cardiopatia chagásica em comparação aos pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e controle. Não observamos diferenças em adiponectina e leptina entre os grupos.
- Os níveis das citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$  e interleucina-6) foram maiores nos pacientes com cardiopatia chagásica em comparação aos pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e controle.
- A insulina correlacionou positivamente no grupo chagásico com leptina e sistema nervoso autônomo (atividade simpática) e negativamente com adiponectina.

## **7. ANEXOS**

---

## ANEXO

1

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE  
SÃO PAULO-HCFMUSP**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO: ..... Nº: ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE: .....
- CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE: ..... SEXO: M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO: ..... Nº: ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE: .....
- CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Mediadores inflamatórios e metabólicos em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e chagásica: correlação com disfunção autonômica
- PESQUISADOR : Fábio Fernandes
- CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº 75.097
- PESQUISADOR EXECUTANTE: André Luiz Dabarian INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº 104787
- UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração (Unidade Clínica de Miocardiopatias-Doenças da Aorta)
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO  RISCO MAIOR
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

**A**

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

1. Desenho do estudo e objetivos:  
O objetivo deste estudo é avaliar alterações em diversos exames realizados nas diferentes formas de miocardiopatia
2. Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:  
Serão realizados exames de sangue, ultrassom das artérias carótidas ( artérias do pescoço), ecocardiograma (ultrassom do coração ), holter ( gravação dos batimentos cardíacos por 24horas ). Todos os exames são rotineiros e servem para avaliar as condições gerais dos pacientes com doença de Chagas.
3. Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:
  - Serão coletados 10 ml de sangue da veia para se realizar exames sanguíneos, com seringas descartáveis obedecendo-se todas as normas de limpeza para se evitar contaminação. Este material será utilizado neste estudo e poderá ser utilização em futuros estudos, sendo armazenado e/ou descartado de forma adequada, não necessitando de novo consentimento.
  - Para melhor avaliação diagnóstica serão realizados exames como raio X de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma do coração.
  - Será realizado doppler das artérias carótidas que consiste em uso de transdutor ( aparelho ) de ultrassom na região do pescoço para avaliação destas artérias.
  - Será realizado exame de Holter que consiste em gravação dos batimentos cardíacos durante 24 horas através de eletrodos colados na pele.
4. Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:  
O doppler de carótidas pode causar discreto desconforto no pescoço no momento do exame.  
O holter pode causar coceira nos locais da pele onde são colados os eletrodos, em pessoas alérgicas.  
O ecocardiograma pode causar discreta dor no local da realização do exame  
A coleta de sangue para exame pode causar discreta dor pela picada
5. Benefícios para o participante  
Não há benefício direto para o participante. Porém os resultados desta pesquisa poderão possibilitar uma melhor forma de tratamento para Doença de Chagas e miocardiopatia dilatada idiopática
6. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;  
Não existem procedimentos alternativos aos exames descritos acima
7. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Fábio Fernandes, que pode ser encontrado na Unidade Clínica de Miocardiopatias-Doenças da Aorta – Instituto do Coração – Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 – CEP: 05403-900, andar AB, Telefone: (11) 2661-5057; FAX (11) 2661-5346. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br)
8. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento, inclusive das amostras biológicas do biorrepositório, ou deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
9. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
10. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores: O participante terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável\_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador\_\_\_\_\_

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

11. Despesas e compensações: Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
12. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
13. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Os dados obtidos nesse estudo serão utilizados apenas nessa análise comparativa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Mediadores inflamatórios e metabólicos em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e chagásica: correlação com disfunção autonômica**".

Eu discuti com o Dr. Fábio Fernandes sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente/representante legal      Data    /    /

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha                              Data    /    /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo      Data    /    /

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_



## ANEXO B



**Hospital das Clínicas da FMUSP** 3885/13/010  
 Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

## PROJETO DE PESQUISA

**Título:** MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E METABÓLICOS EM PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA E CHAGÁSICA: CORRELAÇÃO COM DISFUNÇÃO AUTONÔMICA  
**Pesquisador Responsável:** Fábio Fernandes **Versão:** 1  
**Pesquisador Executante:** André Luiz Dabarian **CAAE:** 15340613.8.0000.0068  
**Co-autores:** Charles Mady, Barbara Maria Ianni, Felix José Alvarez Ramires, Edmundo Arteaga-Fernandes, Luciano Nastari, Paula de Cássia Buck, João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira  
**Finalidade Acadêmica:** Doutorado  
**Instituição:** HCFMUSP  
**Departamento:** COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Registro on-line:** 9488

**Número do Parecer:** 368.314

**Data da Relatoria:** 21/08/2013

**Apresentação do Projeto:** O projeto tem o objetivo de avaliar marcadores inflamatórios e a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com cardiopatia da doença de Chagas (n=15), cardiomiopatia dilatada sem etiologia definida (n=15) em relação a controles (n=15).

**Objetivo da Pesquisa:** Submeter a teste a hipótese de as alterações inflamatórias e do sistema nervoso autônomo se relacionam à disfunção miocárdica.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:** Adequada

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:** Não há comentários adicionais.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:** Passível de ser aplicado aos participantes do estudo.

**Recomendações:** Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Não há pendências

**Situação do Parecer:** Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:** Não

**Considerações Finais a critério do CEP:** Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

COMISSÃO CIENTÍFICA  
RECEBIDO

29/08/13

Fabiano

São Paulo, 26 de Agosto de 2013

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme  
Coordenador  
Comissão de Ética para Análise de  
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar  
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | [marcia.carvalho@hc.fm.usp.br](mailto:marcia.carvalho@hc.fm.usp.br)

## 8. REFERÊNCIAS

---

1. Organização Panamericana de Saúde. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. 2006. OPS/HDM/CD/425-06. Disponível em: <http://www.bvsops.org.uy/pdf/chagas19.pdf>.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Doença de Chagas. Vigilância em saúde: doença de Chagas. Brasília, 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos - Cadernos de Atenção Básica, n. 22).
3. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde ISSN 2358-9450 N° 21 – 2015, Volume 46.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerenciamento do risco sanitário na transmissão de doença de Chagas aguda por alimentos. Informe Técnico, n. 35, 19 jun. 2008. Brasília: ANVISA.
5. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102 (Suppl I):75-85.
6. Prata, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas' disease. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:92-100.
7. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Barretto ACO, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of eletrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(1):59-62.
8. Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(3):247-62.
9. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 (suppl I):152-8.

10. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Belloti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;90:3098-3102.
11. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospitalbased cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 2005;102:239-47.
12. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115:1109-23.
13. Marin-Neto JA, Bromberg –Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 1998;65:261-9.
14. Soares Barreto-Filho JA, Consolim-Colombo FM, Ferreira LH, Martins Sobrinho CR, Guerra-Riccio GM, Krieger EM. Dysregulation of peripheral and central chemoreflex responses in Chagas' heart disease patients without heart failure. *Circulation*. 2001;104:1792-8.
15. Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MOC. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J*. 2001;141:260-5.
16. Molina RBG, Matsubara BB, Hueb JC, Zanati SG, Meira DA, Cassolato JL, Paiva SAR, Zornof LAM. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the ineterminate form of Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2006;113:188-93.
17. Cunha AB. A doença de Chagas e o envolvimento do sistema nervoso autônomo. *Rev Port Cardiol*. 2003;22:813-24.

18. European Society of Cardiology. Task force of the European Society of Cardiology and the North American society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological, interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
19. Kleiger RE, Stein PK, Bigger Jr T. Heart rate variability: measurement and Clinical utility. *Annals of noninvasive electrocardiology*. 2005;10:88-101.
20. Benvenuti LA, Roggerio A, Freitas HF, Mansur AJ, Fiorelli A, Higuchi ML. Chronic american trypanosomiasis: parasite persistence in endomyocardial biopsies is associated with high-grade myocarditis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2008;102:481-7.
21. Bilate AMB, Cunha-Neto E. Chagas disease cardiomyopathy: current concepts of an old disease. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2008;50(2):67-74.
22. Cunha-Neto, Duranti M, Gruber A, Zingales B, Messias I, Stolf N, Bellotti G, Patarroyo ME, Pilleggi F, Kalil J. Autoimmunity in Chagas disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope crossreactive to an immunodominant *Trypanosoma cruzi* antigen. *Proc Natl Acad Sci*. 1995;92:3541-5.
23. Cunha-Neto E, Coelho V, Guilherme L, Fiorelli A, Stolf N, Kalil J. Autoimmunity in Chagas' disease: Identification of cardiac myosin- B13 *Trypanosoma cruzi* protein crossreactive T cell clones in heart lesions of a chronic Chagas' cardiomyopathy patient. *J Clin Invest*. 1996;98(8):1709-12.
24. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KH, Fonseca SG, Kalil J, Engman DM. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity*. 2006;39(1):41-54.

25. Reis MM, Higuchi ML, Benvenuti LA. An in situ quantitative immunohistochemical study of cytokines and IL-2R in chronic human chagasic myocarditis: correlation with the presence of myocardial *Trypanosoma cruzi* antigens. *Clin Immunol Immunopath.* 1997;83:165-72.
26. Cunha-Neto E, Rizzo LV, Albuquerque F, Abel L, Guilherme L, Bocchi E, Bacal F, Carrara D, Ianni B, Mady C, Kalil J. Cytokine production profile of heart-infiltrating T cells in Chagas' disease cardiomyopathy. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31:133-7.
27. Abel LCJ, Rizzo LV, Ianni B, Albuquerque F, Bacal F, Carrara D, Bocchi EA, Teixeira HC, Mady C, Kalil J, Cunha-Neto E. Chronic Chagas' disease Cardiomyopathy patients display an increased IFN response to *Trypanosoma cruzi* infection. *J Autoimmun.* 2001;17:99-107.
28. Ferreira RC, Ianni BI, Abel L, Buck P, Mady C, Kalil J, Cunha-Neto E. Increased plasma levels of tumor necrosis factor in asymptomatic/indeterminate and Chagas disease cardiomyopathy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98(3):407-411.
29. Cunha-Neto E, Dzau VJ, Allen PD, Stamatidou D, Benvenuti L, Higuchi ML, Koyama NS, Silva JS, Kalil J, Liew C. Cardiac gene expression profiling provides evidence for cytokinopathy as a molecular mechanism in Chagas' disease cardiomyopathy. *Am J Pathol.* 2005;167:305-13.
30. Cunha-Neto E, Nogueira LG, Teixeira PC, Ramasawmy R, Drigo AS, Goldberg AC, Fonseca SG, Bilate AM, Kalil J. Immunological and non-immunological effects of cytokines and chemokines in the pathogenesis of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(suppl. I):252-8.

31. Mocelin AM, Issa VS, Bacal F, Guimarães GV, Cunha E, Bocchi EA. The influence of etiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:869-73.
32. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(supl 1):1-28.
33. Lopes HF, Egam BM. Desequilíbrio autonômico e síndrome metabólica: parceiros patológicos em pandemia global emergente. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:538-47.
34. Nyenwe EA, Dagogo-Jack S. Metabolic syndrome, prediabetes and the science of primary prevention. *Minerva Endocrinol.* 2011;36(2):129-45.
35. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol* 2014 sep 30; 64:1388–1400
36. YigalM. Pinto, Perry M. Elliott, Eloisa Arbustini, Yehuda Adler, Aris Anastasakis, Michael Böhm, Denis Duboc, Juan Gimeno, Pascal de Groote, Massimo Imazio, Stephane Heymans, Karin Klingel, Michel Komajda, Giuseppe Limongelli, Ales Linhart, Jens Mogensen, James Moon, Petronella G. Pieper, Petar M. Seferovic, Stephan Schueler, Jose L. Zamorano, Alida L.P.Caforio, Philippe Charron. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases . *Eur Heart J.* 2016 Jan 19. pii: ehv727.

37. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98(1 supl. 1): 1-33.
38. Denilson Campos de Albuquerque, João David de Souza Neto, Fernando Bacal, Luiz Eduardo Paim Rohde, Sabrina Bernardez-Pereira, Otavio Berwanger, Dirceu Rodrigues Almeida. Investigadores Estudo BREATHE; I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 104(6):433-442)
39. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and etiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. 1999;20:421–8.
40. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology.



- Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803-69.
41. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obes Rev.* 2009;10:269-79.
  42. Wajchenberg BL, Nery M, Cunha MR, Silva MER. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53:145-50.
  43. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001;507:142-6.
  44. Kim K, Kim JK, Jeon JH, Yoon SR, Choi I, Yang Y. C-Jun N-terminal kinase is involved in the suppression of adiponectin expression by TNF- $\alpha$  in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;327:460-7.
  45. Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(4):505-28.
  46. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Circulation Res.* 2005;96:939-49.
  47. Mc Entegart MB, Awede B, Petrie MC, Sattar N, Dunn FG, MacFarlane NG, McMurray JJV. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J.* 2007;28:829-35.
  48. Bobbert P, Scheibenbogen C, Jenke A, Kania G, Wilk S, Krohn S, Stehr J, Kuehl U, Rauch U, Eriksson U, Schultheiss HP, Poller W, Skurk C. Adiponectin expression in patients with inflammatory cardiomyopathy indicates favourable outcome and inflammation control. *Eur Heart J.* 2011;32:1134-47.

49. Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, Ishikawa C, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Total and highmolecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28:1723–30.
50. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hildebrandt P. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112:1756-62.
51. Ingelsson E, Riserus U, Berne C, Frystyk J, Flyvbjerg A, Axelsson T, Lundmark P, Zethelius B. Adiponectin and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006;295:1772-4.
52. von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2007;73:298-309.
53. Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, Uchida T, Takayanagi K, Takebayashi K, Okuno T, Inoue T, Node K, Tobe T, Inukai T, Nakano Y. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes* 2006;55:1954-60.
54. Barbosa-Ferreira JM, Mady C, Ianni BM, Lopes HF, Ramires FJ, Salemi VM, Grupi CJ, Hachul DT, Fernandes F. Dysregulation of autonomic nervous system in Chagas' heart disease is associated with altered adipocytokines levels. *PLoS One*. 2015 Jul 6;10(7): e0131447.
55. Trayhurn P, Duncan JS, Hoggard N, Rayner DV. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? *Proc Nutr Soc*. 1998;57:413-9.
56. Elmquist JK, Maratos-Flier E, Saper CB, Flier JS. Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin. *Nat Neurosci*. 1998;1:445-50.

57. Schulze PC, Kratzch J, Linke A, Schoene N, Adams V, Gielen S, Erbs S, Moebius-Winkler S, Schuler G. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:33-40.
58. Filippatos GS, Tsilias K, Venetsanou K, Karambinos E, Manolatos D, Kranidis A, Antonelis J, Kardaras F, Anthopoulos L, Baltopoulos G. Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor-alpha system. *Int J Cardiol.* 2000;76 (2-3):117-22.
59. Fernandes F, Dantas S, Ianni BM, Ramires FJA, Buck P, Salemi VMC, Lopes HF, Mady C. Leptin levels in different forms of Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:1631-6.
60. Desruisseaux MS, Nagajyothi F, Trujillo ME, Tanowitz HB, Scherer PE. Adipocyte, adipose tissue and infectious disease. *Infect Immun.* 2007;3:1066-78.
61. Stolf NA, Higuchi L, Bocchi E, Bellotti G, Auler JO, Uip D, Amato-Neto V, Pileggi F, Jatene AD. Heart transplantation in patients with Chagas disease cardiomyopathy. *J Heart Transplant.* 1987;6:307-12.
62. Andrade ZA, Silva HR. Parasitism of adipocytes by *Trypanosoma cruzi*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1995;90(4):521-2.
63. Coombs TP, Mukherjee Salmeida CJG, Jelicks LA, Schubert W, Lin Y, Jayabalan DS, Zhao D, Braunstein VL, Landskroner-Eiger S, Cordero A, Factor SM, Weiss LM, Lisanti MP, Tanowitz HB, Scherer PE. The adipocyte as an important target cell for infection with *Trypanosoma cruzi*. *J Biol Chem.* 2005;280(25):24085-94.
64. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Thiruvur N, Weiss LM, Braunstein VL, Albanese C, Teixeira MM, Almeida CJ, Lisanti MP, Scherer PE, Tanowitz HB. *Trypanosoma cruzi* infection of cultured adipocytes results in an inflammatory phenotype. *Obesity.* 2008;16:1992-7.

65. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Weiss LM, Chua S, Albanese C, Machado FS, Esper L, Lisanti MP, Teixeira MM, Scherer PE, Tanowitz HB. Chagas disease , adipose tissue and the metabolic syndrome. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 (suppl I):1-7.
66. Rocha A, Oliveira LCM, Alves RS, Lopes ER. Despopulação neuronal pancreática em chagásicos crônicos. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998;31(1):43-9.
67. Saldanha JC, Santos VM, Reis MA, Cunha DF, Teixeira VPA. Morphologic and morphometric evaluation of pancreatic islets in chronic Chagas' disease. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 2001;56( 5) 131-8.
68. Santos VM, Lima MA, Cabrine-Santos M, Marquez DS, Pereira GA Lages-Silva E, Ramirez LE. Functional and histopathological study of the pancreas in hamsters (*Mesocricetus Auratus*) infected and reinfected with *Trypanosoma Cruzi*. *Parasitol Res*. 2004;94(2):125-33.
69. Oliveira LCM, Juliano Y, Novo NF, Neves MM. Blood glucose and insulin response to intravenous glucose by patients with chronic Chagas' Disease and alcoholism. *Braz J Med Biol Res*. 1993;26:1187-90.
70. Dufurrena Q<sup>1,2</sup>, Amjad FM<sup>1</sup>, Scherer PE<sup>3</sup>, Weiss LM<sup>1,4</sup>, Nagajyothi J<sup>5</sup>, Roth J<sup>6</sup>, Tanowitz HB<sup>7,8</sup>, Kuliawat R Alterations in pancreatic  $\beta$  cell function and *Trypanosoma cruzi* infection: evidence from human and animal studies. *Parasitol Res*. 2016 Dec 24.
71. Guariento ME, Saad MJA, Muscelli EOA, Gontijo JAR. Heterogeneous insulin response to an oral glucose load by patients with indeterminate clinical form of Chagas' disease . *Braz J Med Biol Res*. 1993;26:491-5.
72. Guariento ME, Muscelli EOA, Gontijo JAR. Chronotropic and blood pressure response to oral glucose load in Chagas Disease. *São Paulo Med J*. 1994;112 (3):602-6.

73. Santos VM, Cunha SFC, Teixeira VPA, Monteiro JP, Santos JAM, Santos TAM, Santos LAM, Cunha DF. Freqüência de diabetes *mellitus* e hiperglicemia em mulheres chagásicas e não chagásicas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999;32(5):489-96.
74. Geraix J, Ardisson LP, Marcondes-Machado J, Pereira PCM. Clinical and nutritional profile of individuals with Chagas disease. *Braz J Infect Dis.* 2007;11 (4), 411-4.
75. Silva CC, Santos CAM, Mostarda C, Krieger EM, Lopes HF. Pressão arterial, respostas metabólicas e autonômicas à insulina e infusão de Intralipid em pacientes chagásicos. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98:225-33.
76. Schulze PC, Biolo A, Gopal D, Shahzad K, Balog J, Fish M, Siwik D, Colucci WS. Dynamics in insulin resistance and plasma levels of adipokines in patients with acute decompensated and chronic stable heart failure. *J Cardiac Fail.* 2011;17:1004-11.
77. Nagajyothi F, Kuliawat R, Kusminski CM, Machado FS, Desruisseaux MS, Zhao D, Schwartz GJ, Huang H, Albanese C, Lisanti MP, Singh R, Li F, Weiss LM, Factor SM, Pessin JE, Scherer PE, Tanowitz HB. Alterations in glucose homeostasis in a murine model of Chagas disease. *Am J Pathol.* 2013;182:886-94.
78. Adam R. Wende, Manoja K. Brahma, Graham R. McGinnis, Martin E. Young. Metabolic Origins of Heart. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2017;2:297–310
79. Riehle C, Abel ED. Insulin signaling and heart failure. *Circ Res* 2016;118:1151–69.
80. Harmancey R, Lam TN, Lubrano GM, Guthrie PH, Vela D, Taegtmeyer H. Insulin resistance improves metabolic and contractile efficiency in stressed rat heart. *FASEB J* 2012;26: 3118–26.

81. Doenst T, Pytel G, Schrepper A, et al. Decreased rates of substrate oxidation ex vivo predict the onset of heart failure and contractile dysfunction in rats with pressure overload. *Cardiovasc Res* 2010;86:461–70.
82. Helfand BK, Maselli NJ, Lessard DM, et al. Elevated serum glucose levels and survival after acute heart failure: a population-based perspective. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:119–25.
83. Sud M, Wang X, Austin PC, et al. Presentation blood glucose and death, hospitalization, and future diabetes risk in patients with acute heart failure syndromes. *Eur Heart J* 2015;36:924–31.
84. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2015;3:136–45.
85. Christian Riehle, MD, PhD, E. Dale Abel, MB.BS., D.Phil, Roy J., Lucille A. Insulin Signaling and Heart Failure *Circ Res*. 2016 April 1; 118(7): 1151–1169. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.306206.
86. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
87. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:169-78.
88. Murdoch DR, Rooney E, Dargie HJ, Shapiro D, Morton JJ, McMurray JJV. Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure. *Heart*. 1999;82:352-6.

- 
89. Freeman LM. The pathophysiology of cardiac cachexia. *Curr Opin Palliat Care*. 2009;3:276-81.
  90. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Faria ACP, Moraes CH, Moreno Jr H. Leptina e aldosterona na atividade simpática na hipertensão resistente, com ou sem diabetes tipo 2. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99:642-8.
  91. Nagajyothi F, Zhao D, Machado FS, Weiss LM, Schwartz GJ, Desruisseaux MS, Zhao Y, Factor SM, Huang H, Albanese C, Teixeira MM, Scherer PE, Chua Jr SC, Tanowitz HB. Crucial role of the leptin receptor in murine *Trypanosoma cruzi* infection. *J Infect Dis*. 2010;202:1104-13.
  92. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Machado FS, Upadhya R, Zhao D, Schwartz GJ, Teixeira MM, Albanese C, Lisanti MP, Chua Jr SC, Weiss LM, Scherer PE, Tanowitz HB. Response of adipose tissue to early infection with *Trypanosoma cruzi* (Brazil strain). *J Infect Dis*. 2012;205:830-40.
  93. Fu M, Zhou J, Qian J, Jin X, Zhu H, Zhong C, Fu M, Zou Y, Ge J. Adiponectin through its biphasic serum is a useful biomarker during transition from diastolic dysfunction to systolic dysfunction- an experimental study. *Lipids Health Dis*. 2012;11:106-15.
  94. Sam F, Duhaney TS, Sato K, Wilson RM, Ohashi K, Sono-Romanelli S, Higuchi A, De Silva DS, Qin F, Walsh K, Ouchi N. Adiponectin deficiency, diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Endocrinology*. 2010;151:322-31.
  95. Negi SI, Jeong E, Shukrullah I, Raicu M, Dudley Jr SC. Association of low plasma adiponectin with early diastolic dysfunction. *Congest Heart Fail*. 2012;18:187-91.
  96. Fukuta H, Ohte N, Wakami K, Goto T, Tani T, Kimura G. Relation of plasma levels of adiponectin to left ventricular diastolic dysfunction in

- patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2011;108:1081-5.
97. George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Pelg E, Kamari Y, Grossman E, Sheps D, Keren G, Roth A. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart.* 2006;92:1420-4.
  98. Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Prognostic value of increased adiponectin plasma concentrations in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Biochem.* 2009;42:1190-3.
  99. Nakamura T, Funayama H, Kubo N, Yasu T, Kawakami M, Saito M, Momomura S, Ishikawa S. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ J.* 2006;70:1557-62.
  100. Matsumoto M, Lee-Kawabata M, Tsujino T, Naito Y, Ezumi A, Sakoda T, Ohyanagi M, Shimomura I, Masuyama T. Decrease in serum adiponectin levels in response to treatment predicts good prognosis in acute decompensated heart failure. *J Clin Hypertens.* 2010;12:900-4.
  101. Araújo JP, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Adiponectin is increased in cardiac cachexia irrespective of body mass index. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:567-72.
  102. Berendoncks AMV, Conraads VM. Functional adiponectin resistance and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8:113-22.
  103. Skurk C, Wittchen F, Suckau L, Witt H, Noutsias M, Fechner H, Schultheiss HP, Poller W. Description of a local cardiac adiponectin system and its deregulation in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2008;29:1168-80.
  104. Takano H, Obata J, Kodama Y, Kitta Y, Nakamura T, Mende A, Kawabata K, Saito Y, Fujioka D, Kobayashi T, Yano T, sano K,



- Kugiyama K. Adiponectin is released from the heart in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2009;132:221-6.
105. Castro-Sesquen YE, Gilman RH, Paico H, Yauri V, Angulo N, Ccopa F, Bern C. Cell death and serum markers of collagen metabolism during cardiac remodeling in *Cavia porcellus* experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e1996.
106. Ferreira AVM, Segatto M, Menezes Z, Macedo AM, Gelape C, Andrade LO, Nagajothi F, Scherer PE, Teixeira MM, Tanowitz HB. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. *Microbes and Infection.* 2011;13:1002-5.
107. Yamagi M, Tsutamoto T, Tanaka T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Effect of carvedilol on plasma adiponectin concentration in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2009;73:1067-73.
108. Biolo A, Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sonoda M, Waish K, Sam F. Determinants of adiponectin levels in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;105:1147-52.
109. Berendoncks AMV, Beckers P, Hoymans VY, Possemiers N, Coenen S, Elseviers MM, Vrints CJ, Conraads VM. Beta-blockers modify the prognostic value of adiponectin in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2011;150:296-300.
110. Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Ishihara H, Sasano H, Oka Y. Cold exposure suppresses serum adiponectin levels through sympathetic nerve activation in mice. *Obesity.* 2006;14:1132-41.
111. Iwen KA, Wenzel ET, Ott V, Perwitz N, Wellhöner P, Lehnert H, Dodt C, Klein J. Cold-induced alteration of adipokine profile in humans. *Metabolism.* 2011;60:430-7.

112. Wakabayashi S, Aso Y. Adiponectin concentrations in sera from patients with type 2 diabetes are negatively associated with sympathovagal balance as evaluated by power spectral analysis of heart rate variation. *Diabetes Care*. 2004;27:2392-7.
113. Takahashi N, Anan F, Nakagawa M, Yufu K, Shinohara T, Tsubone T, Goto K, Masaki T, Katsrugi I, Tanaka K, Kakuma T, Hara M, Saikawa T, Yoshimatsu, Hypoadiponectinemia in type 2 diabetes mellitus in men is associated with overactivity as evaluated by cardiac <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Metabolism*. 2007;56:919-24.
114. Lieb DC, Parson HK, Mamikunian G, Vinik AI. Cardiac autonomic imbalance in newly diagnosed and established diabetes is associated with markers of adipose tissue inflammation. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:1-7.
115. Lam JC, Xu A, Tam S, Khong PI, Yao TJ, Lam DC, Lai AY, Lam B, Lam KS, Mary SM. Hypoadiponectinemia is related to sympathetic activation and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008;31:1721-7.
116. Tanida MT, Shen J, Horii Y, Matsuda M, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I, Sawai H, Fukuda Y, Matsuzawa Y, Nagai K. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med*. 2007;232:390-7.
117. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of  $\beta$ -adrenoreceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J*. 2002;367:677-85.
118. Bartness TJ, Song CK. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue. *J Lipid Res*. 2007;48:1655-72.
119. Bartness TJ, Shrestha YB, Vaughan CH, Schwartz GJ, Song CK. Sensory and sympathetic nervous system control of white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;318-343.

120. Karki S, Chakrabarti P, Huang G, Huang H, Farmer SR, Kandror KV. The multi-level action of fatty acids on adiponectin production by fat cells. *PloS One*. 2011;6:e28146.
121. Moro C, Klimcakova E, Lolmede K, Berlan M, Lafontan M, Stich V, Bouloumie A, Galitzky J, Arner P, Langin D. Atrial natriuretic peptides inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia*. 2007;50:1038-47.
122. Llaguno M, Pertili LA, Silva MV, Bunazar P, Reges AM, Faleiros AC, Lages-Silva E, Rodrigues Jr V, Silva VJ, Correia-Filho D. The relationship between heart rate variability and serum cytokines in chronic chagasic patients with persistent parasitemia. *PACE*. 2011;34:724-35.
123. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10:359-368.
124. Straub RH, Rauch L, Rauh L, Pongratz G. Sympathetic inhibition of IL-6, IFN- $\gamma$ , and KC/CXCL1 and sympathetic stimulation of TGF- $\beta$  in spleen of early arthritic mice. *Brain Behav Immun*. 2011;25:1707-15.
125. Turpeinen AK, Vanninen E, Magga J, Tuomainen P, Kuusisto J, Sipola P, Punnonen K, Vuolteenaho O, Peuhkurinen K. Cardiac sympathetic activity is associated with inflammation and neurohumoral activation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009;29:414-9.
126. Dávila DF, Inglessis G, Mazzei CA, Dávila M. Chagas' heart disease and the autonomic nervous system. *Int J Cardiol*. 1998;66:123-127.
127. Pepper GS, Lee RW. Sympathetic activation in heart failure and its treatment with  $\beta$ -blockade. *Arch Intern Med*. 1999;159:225-34.

128. Nastari L, Ramires FJA, Salemi VMC, Ianni BM, Fernandes F, Strunz CM, Arteaga E, Mady C. Ativação adrenérgica intramiocárdica na cardiomiopatia chagásica e doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96:99-106.
129. Himura Y, Felten SY, Kashiki M, Lewandowski TJ, Dedehanty JM, Liang CS. Cardiac noradrenergic nerve terminal abnormalities in dogs with experimental congestive heart failure. *Circulation.* 1993;88:1299-309.
130. Machado CRS, Camargos ERS, Guerra LB, Moreira MCV. Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure: comparison of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy. *Hum Pathol.* 2000;31:3-10.
131. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation.* 1994;90:234-40.
132. Iosa D, De Quattro V, De-Ping LD, Elkayam L, Palmero II. Plasma norepinephrine in Chagas' cardiomyopathy: a marker of progressive dysautonomia. *Am Heart J.* 1989;117:882-7.
133. Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, Flaminia F, Silva AJR, Saad EA, Kopiler DA. Norepinefrina e variabilidade da frequência cardíaca: marcadores de disautonomia na cardiopatia chagásica crônica. *Rev Port Cardiol.* 2003;22:29-52.
134. Negrão CE, Santos AC, Rondon UM, Franco FG, Ianni BM, Rochitte CE, Braga AMFW, Oliveira Jr MT, Mady C, Barretto ACP, Middlekauff HR. Muscle sympathetic nerve activity in patients with Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 2009;137:252-9.

135. Vaile JC, Fletcher J, Al-Ani M, Ross HF, Littler WA, Coote JH, Townend JN. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic  $\beta$ -blockers on human cardiac vagal control. *Clin Sci*. 1999;97:585-93.
136. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, Maciel BC, Marin-Neto JA. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;86:975-81.