

Claudia Cristina Soares da Silva

**Sensibilidade à insulina e resposta hemodinâmica a infusão de
Intralipid® e heparina em pacientes chagásicos sem insuficiência
cardíaca (Modelo de disautonomia)**

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

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes

São Paulo

2008

Claudia Cristina Soares da Silva

**Sensibilidade à insulina e resposta hemodinâmica a infusão de
Intralipid® e heparina em pacientes chagásicos sem insuficiência
cardíaca (Modelo de disautonomia)**

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

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Claudia Cristina Soares da
Sensibilidade à insulina e resposta hemodinâmica à infusão de Intralipid® e heparina em pacientes chagásicos sem insuficiência cardíaca (Modelo de disautonomia) / Claudia Cristina Soares da Silva. -- São Paulo, 2008.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes.

Descritores: 1.Doença de Chagas 2.Pressão arterial 3.Hiperlipidemias
4.Doença aguda 5.Sistema nervoso autônomo 6.Análise espectral 7.Ácidos graxos não-esterificados 8.Doenças cardiovasculares 9.Fatores de risco

USP/FM/SBD-184/08

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido. Não na vitória propriamente dita.”

Mahatma Gandhi

“Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida com paixão, saber perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem acredita que a vida é muita para ser insignificante.”

Charles Chaplin

"Não vai demorar que passemos adiante uma grande e bela ciência, que faz arte em defesa da vida."

Carlos Chagas

Dedicatória

Dedico este trabalho às pessoas mais importantes da minha vida...

Meus pais, Antonio e Liuba, minha fonte inesgotável de amor, carinho, perseverança, respeito, meu porto seguro em TODOS os momentos da vida!!

Meus irmãos Michele e Alexandre, meus maiores amigos, confidentes, exemplos de solidariedade, respeito, conforto, carinho, amor e apoio, SEMPRE!!

Meu esposo, amigo, companheiro, Everaldo, que nunca me deixa desanimar, torce, fica ao meu lado, sempre. Aquele que escolhi para envelhecer e acreditar que a vida pode e deve ser bela!

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos ao Prof. Dr. Eduardo Moacyr Krieger pela oportunidade e confiança desde minha graduação. Um exemplo de inteligência, perseverança e respeito à Ciência. Homem nobre, a quem devo todo meu respeito, crescimento, admiração e carinho

A todos os assistentes da Unidade de Hipertensão do InCor, pelo carinho, atenção e palavras de incentivo.

À minha amiga Silvia Regina Garrubbo, exemplo de profissionalismo, respeito, inteligência, carinho e dedicação. Uma amiga para sempre... Djanira, também agradeço o apoio e a ajuda de sempre.

Ao Carlos Alberto dos Santos, Valéria Hong pela amizade, apoio, lágrimas, piadas, conversas, minha profunda gratidão. Ao Dr. Elias Marun pela amizade e realização dos exames ecocardiográficos.

Ao pessoal do Laboratório de Genética e Biologia Molecular, por colaborarem e me ensinarem os procedimentos para a execução dos protocolos.

A todos da Unidade Experimental, pela colaboração, em especial ao Cristiano Mostarda pela amizade e apoio, além do excelente e competente trabalho na execução da análise espectral.

Às funcionárias do Laboratório de Análises Clínicas e do Laboratório de Hematologia do InCor, muito responsáveis e gentis que realizaram as dosagens bioquímicas.

Às “colaboradoras e companheiras” da UTI Neonatal do InCor, que foram minhas voluntárias, amigas e sempre trocavam de escala quando mais precisei. Meninas, vocês são ótimas! D.Célia Osato, as enfermeiras: Ana Rúbia, Francilene, Carolina Ramos e Vanessa Góis. As técnicas de enfermagem: Andréa, Carla, Márcia, Vera, Vanessa, as pediatras: Dra. Mônica Shimoda, Ana Maria Thomaz, Fernanda Vianna, Jacqueline Fisio, Ismarie, Sávia, além dos residentes que sempre me apoiaram... Tantos outros...

Ao Grupo Socorrista São Paulo sempre tão presentes em minha vida.

À UNIFESP – EPM, espaço reservado no coração a Instituição formadora, início de vida profissional e enriquecimento pessoal. Ao Prof. Dr. Eduardo Colombari, primeiro orientador e participante do meu despertar na pesquisa. E aos amigos inesquecíveis nas lutas e conquistas dessa fase: Carlos Landulpho, Ana Carolina Dias e Valéria Andréa de Almeida. Bons tempos...

A todos os voluntários que participaram do protocolo, fundamentais na execução da pesquisa.

À minha avó Sofia Padum e meu avô Manoel Soares que partiram antes da conclusão deste trabalho. Mas que continuam torcendo...

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE SÍMBOLOS	
LISTA DE SIGLAS	
1	<u>INTRODUÇÃO</u> 1
1.1	<u>Aspectos históricos, epidemiológicos, clínicos e fisiopatológicos da doença de Chagas</u> 2
1.2	<u>Resistência à insulina e atividade simpática</u> 5
1.3	<u>Ácidos graxos, atividade simpática e aspectos hemodinâmicos</u> 11
1.4	<u>Racional para o estudo</u> 15
2	<u>OBJETIVO</u> 16
2.1	<u>A sensibilidade à insulina</u> 17
2.2	<u>As respostas provocadas pela infusão de uma emulsão de Intralipid® e heparina (ILH):</u> 17
3	<u>POPULAÇÃO E MÉTODOS</u> 18
3.1	<u>POPULAÇÃO</u> 19
3.1.1	<u>Critérios de inclusão</u> 19
3.1.2	<u>Critérios de exclusão</u> 19
3.2	<u>MÉTODOS</u> 20
3.2.1	<u>Seleção de voluntários</u> 20
3.2.2	<u>Aquisição de dados</u> 21
3.2.2.1	<u>Pressão arterial e frequência cardíaca</u> 21
3.2.2.2	<u>Exames laboratoriais da seleção</u> 21
3.2.2.3	<u>Eletrocardiograma e Ecocardiograma</u> 22
3.2.3	<u>Teste de tolerância à insulina – TTI (visita 2)</u> 24
3.2.4	<u>Infusão de Intralipid® e heparina (visita 3)</u> 27
3.2.5	<u>Registro da PA batimento a batimento e da FC</u> 29
3.2.6	<u>Análise Estatística</u> 34
4	<u>RESULTADOS</u> 35
5	<u>DISCUSSÃO</u> 61
6	SUMÁRIO 73
6	<u>CONCLUSÃO</u> 74
7	<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> 76
8	<u>ANEXOS</u> 86

LISTA DE TABELAS

<u>Tabela 1 - Dados demográficos dos grupos C e Ch expressos em Média \pm DP.....</u>	36
<u>Tabela 2 - Dados bioquímicos dos grupos C e Ch expressos em Média \pm DP</u>	36
<u>Tabela 3 – Valores expressos em Media \pm DP da PA, FC, glicose e noradrenalina plasmática nos grupos C e Ch antes e após o TTI</u>	37
<u>Tabela 4 - Valores da insulina plasmática (μUI/mL) antes e após o TTI.....</u>	38
<u>Tabela 5 - Variação da noradrenalina plasmática (pg/mL) antes e apósTTI.....</u>	44
<u>Tabela 6 - Mediana dos valores de insulina plasmática (μUI/mL) antes e após a infusão de ILH nos grupos C e Ch</u>	47
<u>Tabela 7 – Médias \pm DP da PAS, PAD e FC no grupo C durante infusão de ILH (3h)</u>	49
<u>Tabela 8 - Mediana dos valores de noradrenalina plasmática (pg/mL) antes e após a infusão de ILH nos grupos C e Ch</u>	52

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura 1 - Exemplo de registro de ecocardiograma de voluntários do grupo C e Ch.</u>	23
<u>Figura 2 - Exemplo da aferição do peso e altura de um voluntário</u>	24
<u>Figura 3 - Aferição da PA e FC antes da punção venosa e do TTI</u>	25
<u>Figura 4 – Injeção de bolus de insulina durante o TTI</u>	25
<u>Figura 5 - Exemplo de um voluntário durante infusão de ILH</u>	28
<u>Figura 6 - Bomba de infusão com solução de Intralipid® e heparina</u>	28
<u>Figura 7 - Finometer® com a aquisição de dados, mostrando as curvas de pressão e valores hemodinâmicos</u>	30
<u>Figura 8 - Valores das médias de insulina plasmática nos grupos C e Ch antes e após o TTI</u>	39
<u>Figura 9 - Variação da glicose plasmática durante o TTI nos grupos C e Ch em função do tempo (minutos)</u>	40
<u>Figura 10 - Variação da glicose plasmática após o TTI entre os grupos</u>	40
<u>Figura 11 - Variação da PAS nos grupos C e Ch durante o TTI</u>	41
<u>Figura 12 - Variação da PAD nos grupos C e Ch durante o TTI</u>	41
<u>Figura 13 - Valores da FC antes e após TTI nos grupos C e Ch</u>	42
<u>Figura 14 - Variação das médias da noradrenalina plasmática durante TTI nos grupos C e Ch</u>	43
<u>Figura 15 - Valores da noradrenalina (pg/mL) e insulina (μUI/mL) plasmáticas antes e após TTI</u>	45
<u>Figura 16 - Valores das médias de noradrenalina plasmática nos grupos C e Ch antes e após TTI</u>	45
<u>Figura 17 – Média ± DP dos valores de triglicérides entre os grupos antes e após infusão de ILH</u>	46
<u>Figura 18 - Valores das médias de insulina plasmática nos grupos C e Ch antes e após a infusão de ILH</u>	48
<u>Figura 19 - Representação em percentil dos valores de noradrenalina (pg/mL) e insulina (μUI/mL) plasmáticas antes (pré) e após (pós) infusão de ILH entre os grupos C e Ch</u>	48
<u>Figura 20 - Variação da PAS nos grupos C e Ch nos tempos: 0, 90 e 180 min de infusão de ILH</u>	50

<u>Figura 21 - Variação da PAD (mm Hg) nos grupos C e Ch nos tempos: 0, 90 e 180 min de infusão de ILH</u>	50
<u>Figura 22 - Variação dos valores da FC entre os grupos C e Ch em relação ao tempos: 0, 90 e 180 min de infusão de ILH</u>	51
<u>Figura 23 - Média \pm DP dos valores de noradrenalina plasmática (pg/mL) entre os grupos C e Ch antes e após a infusão de ILH</u>	53
<u>Figura 24 - Média \pm DP do componente de baixa freqüência (LF) em potência normalizada (n.u) nos grupos C e Ch durante infusão de ILH</u>	54
<u>Figura 25 - Atividade simpática LF avaliada nos grupos C e Ch durante os tempos 0, 90 e 180 minutos após a infusão de ILH</u>	55
<u>Figura 26 - Média \pm DP do componente de alta freqüência (HF) nos grupos C e Ch durante infusão de ILH</u>	56
<u>Figura 27 - Média da relação dos componentes LF/HF entre os grupos C e Ch durante infusão de ILH</u>	57
<u>Figura 28 - Atividade do baroreflexo avaliada nos grupos C e Ch durante a infusão de ILH</u>	58
<u>Figura 29 - Avaliação do débito cardíaco nos grupos durante a infusão de ILH</u>	59
<u>Figura 30 - Avaliação da resistência vascular periférica dos grupos durante a infusão de ILH</u>	60

LISTA DE SÍMBOLOS

Kg/m ²	Kilograma por metro cuadrado
μL	Microlitro
n.u.	normalizado
pg/mL	Picogramas por mililitros
ul/mL	picomoles/mililitro

LISTA DE SIGLAS

AGL	Ácidos graxos livres
Basal	Registro decúbito dorsal horizontal em repouso
bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetros
Col – t	Colesterol total
DC	Débito cardíaco
dL	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio padrão
ECA	Enzima conversora de angiotensina 1 em 2
ECG	Eletrocardiograma
Eco	Ecocardiograma
EDTA	Etilenodiaminotetra cético
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
g	Gramma
grupo C	Grupo controle
grupo Ch	Grupo Chagas
HA	Hipertensão arterial
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Taxa de hemoglobina
HDL	Lipoproteína de alta densidade

HF	Componente de alta freqüência
Ht	Taxa de hematócrito
Hz	Hertz
IC	Insuficiência cardíaca
ILH	Intralipid® e heparina
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Intervalo de pulso
K+	Potássio
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LF	Componente de baixa freqüência
LF/HF	Relação alta freqüência/ baixa freqüência
FRR	Baixa freqüência do RR
LLP	Lipase lipoprotéica
L/min	Litros por minuto
mg	Miligrama
m	Metros
mEq/L	Miliequivalente por litro
mg/dL	Miligramas por decilitro
ms	Milissegundo
ms/mm Hg	Milissegundo por milímetro de mercúrio
mL/m ² /min	Mililitros por metro quadrado por minuto
ng	Nanograma
NN	Intervalo de batimento normal

Nora	Noradrenalina
NS	Não significativo
NSA	Nó sino atrial
NTS	Núcleo do trato solitário
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação de polimerização em cadeia
PRODESP	Companhia processamento de dados do Estado de São Paulo
RI	Resistência à insulina
RVP	Resistência vascular periférica
SNA	Sistema nervoso autonômico
SNC	Sistema nervoso central
SNS	Sistema nervoso simpático
SRA	Sistema renina angiotensina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
<i>Tilt test.</i>	Teste de inclinação postural
TTI	Teste de tolerância à insulina
<i>T.cruzi</i>	Trypanosoma cruzi
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VLF	Frequência muito baixa

RESUMO

Silva, C.C.S. Sensibilidade à insulina e resposta hemodinâmica à infusão de Intralipid® e Heparina em pacientes chagásicos sem insuficiência cardíaca (Modelo de disautonomia).

A obesidade, a resistência à insulina (RI), o diabetes e a hipertensão arterial (HA) estão associadas à maior morbidade e mortalidade cardiovascular. Os verdadeiros mecanismos relacionados com a RI bem como as associações metabólicas e alterações hemodinâmicas a essa condição não estão bem estabelecidos. Sabe-se que o aumento dos ácidos graxos livres (AGL) pode estar relacionado inclusive com as alterações hemodinâmicas como o aumento na pressão arterial (PA), na frequência cardíaca (FC) e na redução da distensibilidade de pequenas artérias (piora da função endotelial). A infusão de Intralipid® e heparina (ILH) é hoje um modelo de hiperlipidemia, que permite o aumento agudo de AGL na circulação sangüínea. O aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) tem sido apontado como possível mecanismo para parte das alterações hemodinâmicas decorrentes da hiperlipidemia aguda. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da injeção de insulina *in bolus* e da infusão de ILH na resposta hemodinâmica, metabólica e autonômica em pacientes portadores da doença de Chagas. Para tanto, foram utilizados 12 pacientes portadores da doença de Chagas sem insuficiência cardíaca (grupo Ch) e 12 voluntários normais (grupo C), pareados para idade, sexo,

raça, PA e FC. Os mesmos foram avaliados em condições basais e submetidos aos testes de tolerância à insulina (TTI) e de infusão de ILH. Durante o TTI foram realizadas medidas na PA, na FC e dosagens de glicemia, insulina e noradrenalina. No dia da infusão de ILH os registros da PA e da FC foram realizados batimento a batimento (Finometer®), colhido sangue para dosagens bioquímicas (glicose, insulina, noradrenalina) e realizado análise espectral em todos os participantes. Em condições basais, os níveis de noradrenalina eram superiores no grupo Ch, quando comparados com o grupo C. Após o TTI, houve queda significativa na glicose plasmática em ambos os grupos. A PA e a FC não se modificaram durante TTI no grupo Ch, e aumentaram significativamente no grupo C. Houve aumento dos níveis de noradrenalina plasmática no grupo C e discreta queda no grupo Ch. Em relação à de ILH, ela resultou em aumento na PA nos dois grupos. A FC aumentou no grupo Ch e não se modificou no grupo C. O componente de baixa frequência (LF) era maior no grupo Ch em condições basais e aumentou em ambos os grupos durante a infusão de ILH. O componente de alta frequência (HF) diminuiu nos dois grupos de maneira significativa, sendo menor no grupo Ch mesmo em condições basais. Não houve modificação significativa nos valores de noradrenalina plasmática no grupo Ch durante a infusão de ILH, a qual aumentou significativamente no grupo C. Esses dados mostram:

Maior resposta da atividade simpática no grupo C durante o TTI pelo aumento da PA, da FC, dos valores de noradrenalina plasmática e a sensibilidade à insulina foi semelhante nos dois grupos, uma vez que a

queda da glicose após o estímulo com *bolus* de insulina foi significativa nos dois grupos.

Aumento significativo da PA e da atividade simpática (avaliada pela análise espectral) nos dois grupos durante a infusão de ILH.

Diminuição da atividade do componente de HF (parassimpático) nos dois grupos após a infusão de ILH.

O comprometimento significativo da sensibilidade baroreflexa no grupo Ch após a infusão de ILH.

Em conclusão, pacientes chagásicos têm maior concentração de noradrenalina em condição basal em relação ao grupo controle, porém a resposta na PA e na FC durante o TTI no grupo Ch foi menor, sugerindo disautonomia. A infusão de ILH resultou no aumento da PA em ambos os grupos e menor queda da FC no grupo Ch, sugerindo comprometimento do baroreflexo.

Descritores: 1.Doença de Chagas 2.Pressão arterial 3.Hiperlipidemias 4.Doença aguda 5.Sistema nervoso autônomo 6.Análise espectral 7.Ácidos graxos não-esterificados 8.Doenças cardiovasculares 9.Fatores de risco.

ABSTRACT

Silva, C.C.S Insulin sensitivity and hemodynamic responses to Intralipid® and heparin infusion in patients with Chagas' disease without heart failure (Disautonomic model)

The obesity, insulin resistance (IR), diabetes and hypertension (HA) are associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. The real mechanisms related to the RI and the associations of metabolic and hemodynamic changes to this condition are not well established. It is known that the increase in free fatty acids (FFA) may also be related to the hemodynamic changes as the increase in blood pressure (BP), heart rate (HR) and reducing the distensibility of small arteries (worsening of endothelial function). The infusion of Intralipid® and heparin (ILH) is today a model of acute hyperlipidemia, which allows the acute increase of FFA in the blood circulation. Increase in the nervous sympathetic activity system (SNS) has been suggested as a possible mechanism for part of hemodynamic changes resulting from acute hyperlipidemia. The purpose of this study was to evaluate the impact of the injection of bolus of insulin and the infusion of ILH in hemodynamic, metabolic, and autonomic response in patients with Chagas' disease. Twelve patients with Chagas' disease without heart failure (Ch group) and 12 normal volunteers (C group), matched for age, sex, race, BP, and HR were selected for this study. They were evaluated at baseline conditions and subjected to insulin tolerance test (ITT) and also ILH infusion.

During the ITT measures of BP, HR, and biochemistry dosages as blood glucose, insulin and norepinephrine were taken. During the infusion of ILH the records of the BP and HR beat-to-beat (Finometer®) were done, blood samples were collected for biochemical dosages (glucose, insulin, noradrenalin) and spectral analysis was also conducted in all participants. In baseline conditions, norepinephrine levels were higher in the Ch group, compared with the C group. After ITT, there was significant fall in plasma glucose in both groups. The BP and HR did not change during the ITT in Ch group, and increased significantly in C group. There was an increase in plasma levels of norepinephrine in group C and slight fall in group Ch. The ILH infusion resulted in an increase in the BP in both groups. The HR increased in the Ch group and did not change in C Group. The component of low frequency (LF) was higher in group Ch in the baseline conditions and it increased in both groups during the ILH infusion. The component of high frequency (HF) decreased in both groups, and it was lower even in the Ch group even at baseline conditions. There was no significant change in the values of plasma norepinephrine in the group Ch during the ILH infusion, and it increased significantly in C group. These data show:

Similar insulin response in both groups, according to the glucose drop. Higher increase in BP and HR in C Group in comparison to Ch group and higher increase in plasma norepinephrine in C group comparing to Cg group.

Significant increase in BP and sympathetic activity (evaluated by spectral analysis) in both groups during the ILH infusion.

Decrease in the HF component (parasympathetic activity) in both groups after ILH infusion.

A significant baroreflex sensitivity impairment in the Ch group after the ILH infusion.

In conclusion, chagasic patients have greater concentration of norepinephrine in baseline condition comparing to C group, but the response of BP and HR during the ITT in Ch group was lower, suggesting dysautonomia. The ILH infusion resulted in an increase on BP in both groups and also increased the HR in Ch group, suggesting baroreflex impairment.

Descriptors: 1. Chagas' disease 2. Blood pressure 3. Hiperlipidemias 4. Acute disease 5. Autonomic nervous system 6. Spectral analysis 7. Non-esterified fatty acids 8. Cardiovascular disease 9. Risk factors.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos históricos, epidemiológicos, clínicos e fisiopatológicos da doença de Chagas.

A doença de Chagas já acometia a humanidade há cerca de 4000 anos, como evidenciado pela recuperação de material gênico do *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) em cadáveres sul-americanos mumificados. Durante a expedição à América do Sul, Charles Darwin poderia ter-se tornado chagásico, a julgar por sua descrição da picada do inseto transmissor e pelos sintomas apresentados posteriormente¹.

Carlos Chagas, em seus primeiros trabalhos sobre a nova tripanossomíase humana por ele descoberta em 1909, apontou a importância das alterações cardíacas derivadas da ação patogênica do *T. cruzi*, na fase aguda e, sobretudo, na fase crônica da infecção. Seus estudos de necrópsia foram de fundamental importância para caracterizar essas alterações, como por exemplo, os parasitas encontrados em grande número no interior das células cardíacas com presença de intenso processo inflamatório ao redor^{2,3}.

Posteriormente, os estudos realizados pelo patologista Fritz Köberle demonstraram alterações anatômicas relacionadas à cardiopatia chagásica, contribuindo para explicar a patogenia das alterações morfológicas e funcionais específicas da cardiopatia chagásica. Segundo ele, as alterações tinham como fator determinante o processo de desnervação ocasionado por lesões no sistema nervoso autônomo (SNA) do coração, semelhante ao encontrado em outros órgãos, principalmente o esôfago e o cólon. O

comprometimento das lesões estaria intimamente ligado ao estágio evolutivo da moléstia. Além disso, referia-se à possibilidade de uma teoria neurogênica, onde há destruição simpática, associada à relativa hiperatividade, provavelmente neurotoxinas liberadas no processo infeccioso, sugerindo, também, que a intensidade das lesões iniciais provocadas pela doença determinará os seus múltiplos aspectos clínicos e as complicações na fase crônica ⁴⁻⁶.

Na segunda metade do século XX, houve grande avanço no diagnóstico e na terapêutica da cardiopatia chagásica crônica, em função da morbidade e mortalidade da doença e o seu impacto em termos de saúde pública.

Quase um século após sua descoberta, a doença de Chagas ainda continua sendo um grave problema de saúde pública na América Latina e Brasil. Estima-se que 16 a 18 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *T. cruzi*, a maioria originária das áreas rurais. Durante a década de 1970, um grande número desses indivíduos foi atraído para a periferia das grandes cidades, configurando uma progressiva urbanização da doença ⁷⁻⁹.

Dias et al ⁹⁻¹¹ descrevem a paisagem geral das áreas chagásicas como demarcada precisamente pelos padrões sociais das populações em um espectro de pobreza, das más condições de vida e educação, uma frágil organização política, permitindo que a doença coexista com a fome, a tuberculose e o analfabetismo.

Em levantamentos realizados em 2006, as estimativas de indivíduos infectados na América do Sul foram de aproximadamente: 2,35 milhões na

Argentina (6,2%), 500 mil na Venezuela (7,2%), 1,5 milhão na Bolívia (11%), 370 mil no Chile (9,8%) e 37 mil no Paraguai (1,2%). Em 1976, no Brasil estimou-se uma prevalência de 4,2% para a população rural, excluindo o estado de São Paulo, onde as transmissões estavam virtualmente interrompidas. Esse índice correspondia a cinco milhões de infectados pelo *T. cruzi*, em sua grande maioria pessoas maiores de 20 anos de idade, de origem rural e de classe social desfavorecida, com baixo nível de escolaridade. Atualmente, o número de infectados pelo *T. cruzi* situa-se em torno de 4,5 milhões^{12, 13}.

A doença de Chagas evolui de forma lenta e comumente percebida quando o portador apresenta complicações clínicas, às vezes graves. Dentre as complicações, vale destacar: o aneurisma de ventrículo esquerdo, alterações autonômicas, bloqueio de ramo direito, arritmias complexas, megaesôfago, megacólon, litíase biliar, miocardiopatia, entre outras de menor prevalência¹⁴.

Pacientes portadores da doença de Chagas, sem insuficiência cardíaca (IC), podem apresentar diferentes graus de disautonomia. As alterações autonômicas nessa população podem ser decorrentes do comprometimento de diferentes segmentos do sistema nervoso central (SNC), simpático e parassimpático que integram importantes reflexos na adaptação da circulação momento a momento. Estudos realizados em nosso laboratório já caracterizaram o comprometimento do reflexo cardiopulmonar e do quimio-reflexo em pacientes portadores da forma cardíaca da doença de Chagas, sem insuficiência cardíaca^{15, 16} demonstrando, assim, que a

adaptação de pacientes chagásicos, sem IC, para variação aguda de volume e queda na saturação de oxigênio está comprometida. Porém, a adaptação dos pacientes chagásicos a uma hiperlipidemia aguda, estímulo que provoca alterações hemodinâmicas agudas, ainda não foi testada.

Diante de uma situação grave e ainda persistente em nosso país envolvendo uma doença de importante impacto na saúde pública, nos cabe a importância em estudar os mecanismos hemodinâmicos envolvidos nessa patologia que acometem milhões de brasileiros para melhora da qualidade de vida.

1.2 Resistência à insulina e atividade simpática

No Brasil, a morbidade e mortalidade decorrentes da doença de Chagas são bastante elevadas. Embora a doença tenha sido amplamente estudada, os mecanismos fisiopatológicos da mesma ainda não foram esclarecidos. Além dos mecanismos relacionados à doença propriamente dita, ainda existem controvérsias e necessidade de esclarecimentos em relação à prevalência de HA nos pacientes chagásicos e em relação ao metabolismo da glicose e lipídeos nesses pacientes.

Existe uma forte associação da resistência à insulina (RI) com a obesidade e a HA, sendo a RI apontada como um possível mecanismo na fisiopatogênese da HA. A síndrome da RI é uma associação de HA com RI, hiperinsulinemia, intolerância à glicose, aumento nos triglicérides e queda no HDL - c^{17, 18, 19}.

Estudos de necrópsia envolvendo mulheres portadoras da doença de Chagas demonstraram um déficit na população de neurônios intrapancreáticos e a presença de infiltrado de leucócitos perineural. A partir desses estudos, foi aventada a possibilidade de a menor população de neurônios intrapancreáticos estarem associadas a alterações no metabolismo de carboidratos, incluindo a hiperglicemia e diabetes, em pacientes com a forma crônica da doença ^{20, 21}. Por outro lado, sabe-se que indivíduos portadores da forma cardíaca da doença de Chagas têm maior prevalência de diabetes ²².

Estudos experimentais em camundongos com a forma aguda da doença de Chagas mostraram rupturas e lesões no pâncreas pelos parasitas, caracterizando pancreatite aguda, sendo que, de maneira crônica, esses animais, poderiam sofrer alterações no metabolismo de glicose ²³.

Em estudo pioneiro com pacientes chagásicos, Reis et al.²⁴ evidenciaram que, após sobrecarga oral de glicose, os valores da glicemia obtidos em vários pacientes apresentaram alta dispersão, notadamente ao 30^o min da prova. Posteriormente, Vieira²⁵ et al. observaram respostas anormais de glicemia após a injeção de glucagon, sendo que os picos de glicemia foram maiores nos pacientes chagásicos comparados aos controles.

Guariento et al.²⁶ demonstraram que pacientes chagásicos apresentaram menor resposta cronotrópica, pressórica e menor aumento da insulina plasmática quando submetidos à sobrecarga oral de glicose. Esses

resultados sugerem um déficit na produção, atividade de insulina e/ou disfunção autonômica nessa população.

Assim, os pacientes com doença de Chagas apresentam sensibilidade à insulina diferente quando comparados a voluntários normais. Guariento et al. caracterizaram a associação entre doença de Chagas e hipertensão arterial primária, observando que esta apresentou maior prevalência no grupo com comprometimento cardíaco (chagásico), principalmente nas faixas etárias mais elevadas ²⁷.

A desnervação parassimpática, instalando-se de forma intensa e precoce, levaria a prolongado desequilíbrio autonômico e, como conseqüência, provocaria processo cardiomiopático de base essencialmente catecolaminérgica ²⁸.

A hiperfunção simpática deve participar na patogênese e complicações da síndrome metabólica incluindo aumento na PA, maior atividade do SRA, resistência à insulina e aumento na FC ¹⁸.

Periféricamente, a insulina causa aumento rápido e dependente da produção de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais, além de causar hiperpolarização de células musculares lisas, redução de cálcio intracelular e, relaxamento destas células. O efeito da insulina em aumentar a atividade simpática via SNC opõe-se ao seu efeito vasodilatador, endotélio-dependente, e o efeito final é um balanço entre o vasodilatador endotélio-dependente e vasoconstritor simpático-dependente, motivo pelo qual a insulina é um vasodilatador lento ^{18, 29, 30}.

A ativação do SNS também parece ter papel importante no mecanismo da hipertensão associada à obesidade. O estudo experimental com cães de Rocchini et al.³¹ corrobora essa idéia. Nesse estudo, os cães foram submetidos a uma dieta rica em gordura para induzir a obesidade. Além de ficarem obesos, eles apresentaram aumento da insulina, glicose e triglicérides. Em uma segunda etapa, os animais foram tratados com clonidina (anti-hipertensivo – agonista de receptores α_2 adrenérgicos centrais) e, apesar de ficarem obesos, eles não desenvolveram hipertensão, nem aumento na FC, da insulina, glicose e triglicérides. Isso sugere um papel importante do componente simpático na fisiopatogênese da HA associada à obesidade e das alterações metabólicas freqüentemente associadas a HA. O aumento da atividade simpática, associado à hiperinsulinemia, já foi discutido como um componente importante dentre os mecanismos envolvidos na fisiopatogênese da síndrome metabólica: alteração do metabolismo da glicose, dislipidemia, HA e obesidade central³². Também já foram demonstrados que a insulina aumenta a noradrenalina plasmática e a atividade simpática para a musculatura na ausência de hipoglicemia^{17, 29}. Um possível mecanismo para explicar o aumento da atividade simpática decorrente do estímulo da insulina é a ativação do hipotálamo medial³³. Porém, essa situação não está bem esclarecida e ainda resta dúvida se o aumento da atividade simpática desencadeado pela insulina é decorrente do efeito central ou se é resultante da resposta reflexa do barorreceptor.

Estudo realizado por Santos et al.^{21, 34} mostrou que houve maior frequência de DM e hiperglicemia em mulheres chagásicas com a forma cardíaca da doença comparada ao controle, sugerindo que os achados estão de acordo com possível desnervação parassimpática causada pelo *T.cruzi* e, conseqüentemente, predomínio da atividade simpática na doença de Chagas.

De acordo com a literatura, pode-se afirmar que a insulina está relacionada com o aumento da atividade do SNS, que, por sua vez, tem participação importante na liberação de ácidos graxos livres (AGL), ou seja, os AGL sofrem grande influência das catecolaminas plasmáticas. Além das catecolaminas, outros fatores, tais como o hormônio do crescimento, o adrenocorticotrófico, a vasopressina e o glucagon também contribuem com a liberação dos AGL.³⁵ Por outro lado, a insulina e algumas prostaglandinas inibem a liberação dos AGL na circulação sangüínea³⁶.

Estudo relacionado à síndrome metabólica e atividade simpática³⁷ mostra que alterações na regulação neurogênica estão, em parte, relacionadas com os mecanismos da síndrome, ou seja, a hiperatividade do SNS resulta em alterações endógenas, como a hiperinsulinemia e a RI, comumente encontradas em pacientes hipertensos. Nesses pacientes, o SNS parece associar-se a alterações metabólicas e, também, participar no desenvolvimento da HA, taquicardia, RI e até mesmo nos mecanismos da morte súbita³⁸. Vários relatos na literatura¹⁸ apontam para uma forte relação entre obesidade e RI, contribuindo de forma expressiva para complicações cardiovasculares e lesões renais prematuras. Dentre os possíveis

mecanismos para a RI na obesidade, têm sido destacadas a hiperatividade do sistema renina angiotensina (SRA) e a maior concentração de AGL.

Iosa et al.³⁹ demonstraram que pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca apresentam menor concentração plasmática de noradrenalina que os indivíduos normais. A noradrenalina plasmática é um indicador da atividade do SNS em indivíduos normais e portadores de complicações cardiovasculares. Iosa et al.³⁹ também demonstraram a presença de bradicardia, hiperventilação e alteração da função simpática associadas à hipotensão arterial em pacientes chagásicos. Dentre as alterações anatômicas encontradas na doença de Chagas, pode-se destacar o comprometimento de gânglios e terminações nervosas que integram o sistema nervoso central (NTS). Essas lesões poderiam resultar em menor prevalência de hipertensão nos pacientes chagásicos. Por outro lado, Soato et al.⁴⁰ e Guariento et al.⁴¹ mostraram maior prevalência de hipertensão em pacientes chagásicos, havendo divergências em relação ao perfil da pressão nos pacientes chagásicos. Baseado em estudos já mencionados anteriormente, pode-se afirmar que a sensibilidade à insulina nos pacientes portadores da doença de Chagas também não está bem definida. Mais recentemente, a RI tem sido largamente estudada e apontada como elo comum para outras alterações metabólicas encontradas principalmente em pacientes hipertensos⁴².

O TTI, largamente usado na literatura, permite avaliar a sensibilidade à insulina em diferentes modelos experimentais e clínicos, e será utilizado

nesse estudo com pacientes portadores da doença de Chagas sem insuficiência cardíaca.

1.3 Ácidos graxos, atividade simpática e aspectos hemodinâmicos

Outro aspecto que tem sido largamente discutido na literatura é a relação do tecido adiposo (branco) com a resistência à insulina e doenças cardiovasculares⁴³. Nesse contexto, o tecido adiposo, longe de ser simplesmente um depósito inerte de gorduras, é sede de importantes processos metabólicos, sendo do ponto de vista dinâmico um dos mais ativos do organismo humano^{14, 44}. Esse tecido é ricamente innervado pelo sistema nervoso autônomo (SNA), ricamente vascularizado e a liberação dos AGL (armazenados na forma de triglicérides) na circulação sangüínea depende, em parte, da integridade do SNA⁴⁵. Nas últimas décadas, experimentos realizados com animais e seres humanos mostraram que o tecido adiposo é extremamente ativo na síntese, oxidação, armazenamento e liberação de gorduras, constituindo-se em importante local de inter-relações metabólicas entre os lipídios e os hidratos de carbono. Em trabalho realizado por Alexander et al.⁴⁶, foi demonstrado experimentalmente que a secção de gânglios e fibras nervosas simpáticas resulta na inibição da liberação de AGL pelas catecolaminas. Em humanos, esta liberação pode ser inibida por bloqueadores dos receptores α e β adrenérgicos (prazosin e propranolol, respectivamente). Em estudo prévio, foi observado que os bloqueadores ganglionares ou de terminações nervosas simpáticas inibem a

liberação de AGL em situações em que deveria ocorrer o seu aumento, como o jejum prolongado, exposição ao frio, ingestão de café ou fortes emoções^{14, 46-48}.

Os ácidos graxos são os principais componentes do tecido adiposo e têm relação direta com a resistência à insulina. Recentemente em centros de pesquisa mundial, a técnica da infusão de Intralipid[®] (emulsão de triglicérides) e heparina (ILH) vem sendo empregada na pesquisa experimental e clínica. A liberação dos ácidos graxos do tecido adiposo para a circulação tem relação direta com o sistema nervoso simpático. Por outro lado, o aumento dos ácidos graxos parece ter relação com o aumento da atividade simpática.

Em 1955, Dole⁴⁹ desenvolve metodologia para dosagem de AGL plasmático e durante as coletas conclui que: a concentração de AGL no plasma aumentava no jejum e diminuía após a ingestão de glicose e injeção de insulina. Em estudo realizado por Hamlin et al.⁵⁰, pacientes adrenalectomizados foram submetidos ao *tilt* test e avaliados em condições basais comparados aos controles. Observou-se que o primeiro grupo apresentou menores concentrações plasmáticas de AGL comparadas ao segundo, sugerindo que a estimulação neuroadrenérgica no homem está associada com seu aumento. Este conceito confirma a integração do SNA com a mobilização de AGL. Havel et al.⁵¹ também remetem à importância dos efeitos da atividade simpática na mobilização da AGL do tecido adiposo. Suas observações sugerem a necessidade de investigar as inter-relações dos sistemas nervoso e humorais no controle homeostático de mobilização

em estados fisiológicos e patológicos, e os efeitos no fígado e nos tecidos periféricos na mobilização de AGL.

Giannini et al.⁵² na década de 70, estudaram a atividade da lipase lipoprotéica (LLP - enzima sensível à heparina, capaz de ativar e acelerar a hidrólise de ácidos graxos ligados ao glicerol, resultando no aumento dos AGL na circulação em pacientes chagásicos). Nesse estudo, os chagásicos apresentaram menor atividade da LLP e também menores níveis de triglicérides comparados ao grupo controle. Os autores aventam a possibilidade de que a menor atividade da LLP observada no grupo chagásico não fosse exclusivamente de fundo neurogênico e, talvez, resultante da inibição do complexo enzimático lipoprotéico, da dificuldade na sua formação em nível tecidual e, até mesmo, da inativação da heparina na circulação.

Diament et al.¹⁴ estudaram a concentração plasmática de AGL em jejum e após infusão de noradrenalina (15 minutos) em grupos de pacientes chagásicos com diferentes classes funcionais. A concentração plasmática de AGL em jejum diferiu gradualmente entre os grupos chagásicos de acordo com a gravidade da doença, e foi significativamente menor no grupo controle. A infusão de noradrenalina resultou no aumento de AGL de maneira semelhante nos grupos chagásicos e controle.

Paolisso et al.⁵³ mostraram que, em indivíduos saudáveis, a elevação plasmática dos AGL, decorrente da infusão de ILH, pode estimular a atividade do SNS através do aumento de noradrenalina plasmática. A infusão de propranolol (β bloqueador) nos voluntários resultou na queda

efetiva da concentração plasmática de AGL. Além disso, nesse estudo foi feita a análise de diferentes componentes de variabilidade de FC durante a infusão de ILH. A infusão de ILH resultou no aumento do componente de baixa frequência (LF) e inibiu o componente de alta frequência (HF). Conseqüentemente, a relação LF/HF estava significativamente aumentada, demonstrando que a atividade do SNS sofre influência do aumento da concentração plasmática dos AGL⁵³.

Em estudo experimental com porcos, Bulow et al.⁵⁴ aventaram possíveis mecanismos para explicar os efeitos hemodinâmicos (PA e resistência periférica) da emulsão de ILH. Posteriormente, Stepniakowski et al.⁵⁵ mostraram que a infusão de ILH reduziu a distensibilidade venosa em voluntários normais, além de aumentar a resposta vasoconstritora à fenilefrina. Esta última observação sugere um efeito pressor direto dos AGL nos leitos vasculares e esse efeito pode ser mediado pelo aumento do tônus simpático. De acordo com a explicação dos autores, essa emulsão mimetizaria um inibidor da bomba de Na⁺K⁻ATPase. No entanto, esses estudos são recentes e maiores investigações devem ser consideradas⁵⁶.

O aumento agudo de AGL no plasma decorrente da infusão de ILH resulta no aumento da PA e da FC em indivíduos normais e obesos com agrupamento de fatores de risco^{57, 58}. Em ratos normotensos, o aumento de AGL no plasma resulta no aumento da resposta simpática.⁵⁹ Assim, há evidências de que a infusão de ILH possa aumentar a atividade do SNS e, conseqüentemente, a PA e FC. Alguns trabalhos justificam o aumento da PA também pela inibição da enzima óxido nítrico sintase (NOs), envolvida na

vasodilatação endotélio dependente,⁶⁰ bem como o aumento da reatividade vascular de receptores α 1-adrenérgicos decorrentes da infusão de AGL⁵⁵.

1.4 Racional para o estudo

Apesar das evidências para a implicação do aumento agudo dos ácidos graxos pela da infusão de Intralipid® e heparina (ILH) no aumento da atividade simpática e alterações hemodinâmicas (aumento da PA e FC), o real mecanismo para essas alterações ainda não está bem claro. Pacientes portadores da doença de Chagas sem IC apresentam diferentes graus de disautonomia caracterizados por alteração na atividade do sistema nervoso autonômico (SNA) e alteração na sensibilidade baroreflexa. Do ponto de vista metabólico e hemodinâmico, ainda há dúvida em relação à resposta do paciente chagásico ao aumento da insulina plasmática. Se por um lado há dúvida em relação ao metabolismo de carboidratos, pouco se sabe sobre o metabolismo de gorduras nos pacientes chagásicos. Tendo em vista o grande número de pacientes chagásicos (modelo de disautonomia) em nosso meio e as dúvidas e divergências em relação ao comportamento da PA, FC, ao metabolismo da glicose e ainda a falta de estudos relacionados ao metabolismo de lípides nesses indivíduos, optou-se por esse modelo para estudo. Como o teste de tolerância à insulina (TTI) e a infusão de ILH são métodos seguros e estabelecidos na literatura, eles foram usados nos pacientes chagásicos sem IC em busca das respostas às questões levantadas.

2 OBJETIVO

Avaliar em pacientes portadores da doença de Chagas com função ventricular normal:

2.1 A sensibilidade à insulina

2.2 As respostas provocadas pela infusão de uma emulsão de

Intralipid® e heparina (ILH):

- Na pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e resistência periférica.
- Na variabilidade da PA, FC (domínio do tempo), sensibilidade baroreflexa e nos componentes simpático e vagal usando a análise espectral.

3 POPULAÇÃO E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO

Foram avaliados 24 indivíduos, sendo 12 controles (grupo C) e 12 pacientes portadores da doença de Chagas sem insuficiência cardíaca (grupo Ch). A coleta dos dados foi realizada entre os meses de janeiro de 2007 e abril de 2008, o modelo de escolha da avaliação da pesquisa foi de caso controle.

3.1.1 Critérios de inclusão

Indivíduos saudáveis e pacientes portadores da doença de Chagas com função ventricular normal, sem uso de medicação, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 55 anos.

3.1.2 Critérios de exclusão

Pacientes com doença de Chagas na forma cardíaca com extrasístoles ventriculares freqüentes, portadores de disfunção de ventrículo esquerdo, história progressiva de síncope, uso de medicamentos para doença de Chagas, uso de antiarrítmicos, antecedentes psiquiátricos, patologias crônicas tais como: disfunção da tireóide, diabetes, hipertensão arterial, câncer, artropatias ou qualquer patologia crônica invalidante.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Seleção de voluntários

Os voluntários para o grupo controle foram selecionados a partir de contato verbal e telefônico. Os pacientes portadores da doença de Chagas foram selecionados a partir de uma lista, fornecida pela PRODESP e anúncio feito na *intranet* do Instituto do Coração (InCor), depois de permissão e aprovação da comissão de ética da Instituição. Destes pacientes, dez indivíduos fazem acompanhamento no ambulatório de Cardiologia Geral do Instituto do Coração (InCor) e dois acompanhados no setor privado. Todos os pacientes portadores da doença de Chagas tinham sorologia positiva⁶¹ para a doença.

No primeiro encontro (visita 1), o voluntário era esclarecido de forma mais detalhada sobre o estudo e uma vez que aceitasse participar, lia e assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – ANEXO I, ANEXO II) de modo que todas as exigências do Tratado de Helsinki fossem respeitadas⁶².

A seguir, passavam por avaliação clínica (história e exame físico geral, incluindo medida da PA e FC). Amostras de sangue foram colhidas para exames laboratoriais: hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, glicemia, ácido úrico, colesterol e frações, triglicérides e insulina.

3.2.2 Aquisição de dados

3.2.2.1 Pressão arterial e frequência cardíaca

A PA foi aferida com manômetro de mercúrio devidamente calibrado. A PAS foi considerada no momento do surgimento do primeiro ruído de Korotkoff (fase1) e a PAD de acordo com a fase 5 de Korotkoff (desaparecimento do ruído). A FC foi medida durante trinta segundos através da palpação da artéria radial. As mesmas técnicas foram utilizadas nas visitas de seleção do voluntário e nos dias de estudo no laboratório.

3.2.2.2 Exames laboratoriais da seleção

No estudo foram feitas coletas laboratoriais antes e após os estímulos. Os exames laboratoriais seguiram a rotina de leitura do LAC.

O hemograma foi realizado por meio de analisador de hematologia automatizado XT-2000i-XT-1800i (Sysmex Corporation®, Kobe Japão). As dosagens de sódio, potássio, glicose e triglicérides, foram realizadas pelo método de eletrodo seletivo (IMT-Dade Behring®, Newark, EUA). O ácido úrico, uréia e creatinina foram dosadas pela técnica da fotometria de absorção (método colorimétrico). O colesterol total e HDL- c foi dosado pelo método colorimétrico enzimático e o LDL - c foi calculado pela equação de Friedwald.

A noradrenalina foi extraída do plasma com óxido de alumínio (alumina) e em seguida separada por fase reversa e quantificadas em cromatógrafo líquido de alta pressão com detector eletroquímico. Ao plasma acrescenta-se 10mg de alumina, 300µl de tampão tris-EDTA, 2M, pH= 8,7 e 50µl do padrão interno (solução de 10ng/ml de DHBA em ácido acético 0,1N), seguido de agitação por inversão durante cinco minutos. Após a homogeneização o sobrenadante é desprezado e a alumina é lavada com água ultra pura e submetida à agitação por inversão durante um minuto. Este processo de lavagem é repetido por mais uma vez e as catecolaminas são eluídas da alumina em solução de ácido acético glacial 0,1N, EDTA 5% e dissulfito de sódio 10%. Este material é centrifugado por um minuto e o sobrenadante filtrado através de filtro Milipore® 0,45µ. Uma parte deste filtrado (25µl a 50µl) é injetado em um sistema de cromatografia de alta pressão com detector eletroquímico (HPLC).

A dosagem de insulina foi realizada pelo método de quimiluminescência através do equipamento Immulite® 2000.

3.2.2.3 Eletrocardiograma e Ecocardiograma

O eletrocardiograma e ecocardiograma foram realizados em todos pacientes portadores da doença de Chagas, bem como o grupo controle. O eletrocardiograma foi realizado em aparelho HP de doze canais (Hewlett Packard® 703, EUA).

O ecocardiograma foi realizado com aparelho Acuson® Sequóia® 512 (Mountainview, CA, USA), com recursos para obtenção das modalidades de ecocardiograma modo M, bidimensional, Doppler convencional pulsátil e contínuo, Doppler colorido. Foi utilizado o transdutor 3V2C e para registro dos exames um aparelho de videocassete Sony®, modelo SVO - 9500 MD, com capacidade para obtenção de fotos em papel termosensível. Quando os portadores da doença de Chagas possuíam ecocardiograma recente (seis meses antes do estudo), esse era usado como parâmetro para inclusão no estudo. Vide exemplo de registro ecocardiográfico em voluntários do grupo C e do grupo Ch (Figura 1).

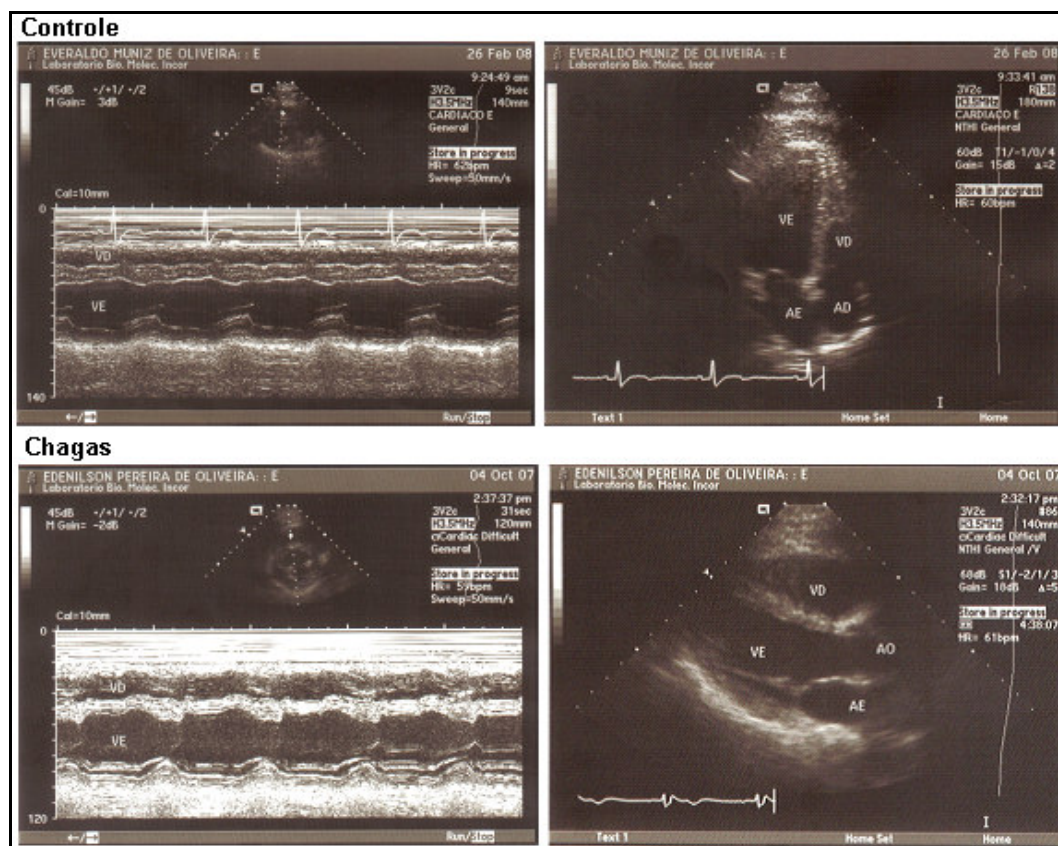


Figura 1 - Exemplo de registro de ecocardiograma de voluntários do grupo C e Ch.

3.2.3 Teste de tolerância à insulina – TTI (visita 2)

Na visita 2, os voluntários compareciam ao laboratório às 7:00h, em jejum de 12 horas, onde eram pesados e medidos (Figura 2). Os valores de PA e FC medidos novamente com o voluntário em posição sentada (repouso de dez minutos). Vide figura 3. Caso a PA estivesse dentro dos valores pré - estabelecidos no estudo (PAS<140 mm Hg e PAD< 90 mm Hg), o voluntário era submetido ao teste de tolerância à insulina (TTI)⁶³.



Figura 2 - Exemplo da aferição do peso e altura de um voluntário

Após aproximadamente vinte minutos, o voluntário era mantido em posição sentada com o seu braço esquerdo sobre suporte de apoio para a punção e fixação do catéter venoso periférico (Scalp Asepto[®] BD 21G ou

23G, dependendo do calibre do acesso venoso a ser puncionado) durante o exame.



Figura 3 - Aferição da PA e FC antes da punção venosa e do TTI

O TTI consistiu na injeção de 0.05UI/kg de insulina simples (insulina humana regular R BIOBRÁS S/A BIOHULIN® R) *in bolus* por via endovenosa, nos indivíduos em jejum (Figura 4).



Figura 4 – Injeção de bolus de insulina durante o TTI

Antes do *bolus* de insulina, amostras de sangue foram colhidas para a dosagem de glicose, noradrenalina e insulina plasmática. Após o *bolus* de insulina ($t= 0$), novas amostras de sangue foram escolhidas nos tempos: 3, 6, 9, 12 e 15 minutos para a dosagem de glicose. Após a última coleta o desjejum era oferecido aos voluntários. Durante o teste os participantes foram observados clinicamente (PA, FC, sudorese ou palidez cutânea) e orientados a relatar qualquer sintoma que eventualmente apresentassem. A variação da glicose, durante o teste foi checada através de um aparelho de glicemia capilar Accu-Chek® (Advantage, ROCHE) e mediante quedas bruscas na glicemia ou qualquer alteração clínica do participante o exame era interrompido e o desjejum oferecido.

A variação nos níveis de glicose foi analisada nos tempos 0, 3, 6, 9, 12 e 15 minutos do TTI. Nos tempos 0 e 15 minutos foram analisadas as variáveis: glicose, noradrenalina e insulina. As amostras de sangue, após o estudo, foram transportadas em recipientes isolantes térmicos e encaminhadas imediatamente ao LAC.

Após a realização do TTI, o participante era agendado para retornar em aproximadamente uma semana para submeter-se à infusão de Intralipid® e heparina (visita 3).

3.2.4 Infusão de Intralipid® e heparina (visita 3)

No dia da infusão de ILH, o voluntário retornava ao laboratório aproximadamente às 7:00h em jejum e recomendava-se o esvaziamento da bexiga. Era realizada a pesagem novamente, e posteriormente, colocado em decúbito dorsal. Após posicionamento confortável, ambiente mantido entre 20 °C e 24 °C, uma veia calibrosa era puncionada no membro superior direito com Scalp Asepto® BD 21G ou 23G conforme calibre do acesso venoso a ser puncionado). Imediatamente após a punção o participante recebia *bolus* de 1000U de heparina diluída em 5 mL de SF 0,9% (Figuras 5 e 6).

A indução de hiperlipidemia aguda, utilizada em muitos centros de pesquisa⁶⁴⁻⁶⁶ foi realizada pela infusão de Intralipid® 20% (Baxter Healthcare Corporation, Glendale, CA). A solução administrada a 0,8 mL/m²/min e paralelamente, o participante recebia uma solução com SF 0,9% (Baxter®, 250 mL) com heparina (Prodotti Laboratório Farmacêutico Ltda. HERIN) para a manutenção de 200U de heparina/hora. As infusões foram realizadas através de equipos para bomba de infusão com duplos canais (Anne®, Abbott) conectados a uma torneira plástica descartável de três vias. O uso da heparina associada com o Intralipid® tem como objetivo a ativação da lipase lipoprotéica endotelial, que acelera a hidrólise de ácidos graxos ligados ao glicerol (triglicérides), resultando no aumento dos ácidos graxos livres na circulação.

No dia da infusão de ILH foram colhidas amostras de sangue após trinta minutos de repouso e ao final da infusão para dosagem de: triglicérides, insulina, glicose e noradrenalina.



Figura 5 - Exemplo de um voluntário durante infusão de ILH



Figura 6 - Bomba de infusão com solução de Intralipid® e heparina

As fotografias aqui expostas tiveram a ciência e autorização da participante para fins didáticos, assinado no respectivo TCLE.

3.2.5 Registro da PA batimento a batimento e da FC

A pressão foi registrada batimento a batimento durante trinta minutos de repouso e a cada trinta minutos sendo cinco minutos de registro durante o período de três horas da infusão de ILH. O registro da PA batimento a batimento foi realizado com o Finometer® (Finometer®, FMS, Finapres Medical System BV, Holland)³⁸. O Finometer® já foi validado em vários trabalhos, associando a fidelidade de aquisição dos dados à forma não invasiva⁶⁷⁻⁶⁹. Foram colocados eletrodos convencionais no tórax dos voluntários para o registro do complexo QRS e avaliar a variação da FC e para a análise espectral (Figura 7).

Medidas hemodinâmicas

A PA foi aferida batimento a batimento durante o período da infusão de ILH. As curvas de pressão foram registradas pelo Finometer® e também usadas como estimativas para outras medidas hemodinâmicas como, por exemplo: débito cardíaco, volume sistólico, índice cardíaco e resistência vascular sistêmica. O *cuff* do Finometer® foi posicionado no terceiro quirodáctilo direito e a calibração checada pela medida indireta com manguito instalado em braço contralateral. As medidas hemodinâmicas

foram realizadas durante período basal e a cada trinta minutos durante a infusão de ILH. Após o término da infusão de ILH, amostras para glicose, triglicérides, insulina e noradrenalina foram colhidas e imediatamente encaminhadas ao LAC em recipiente isolante térmico.

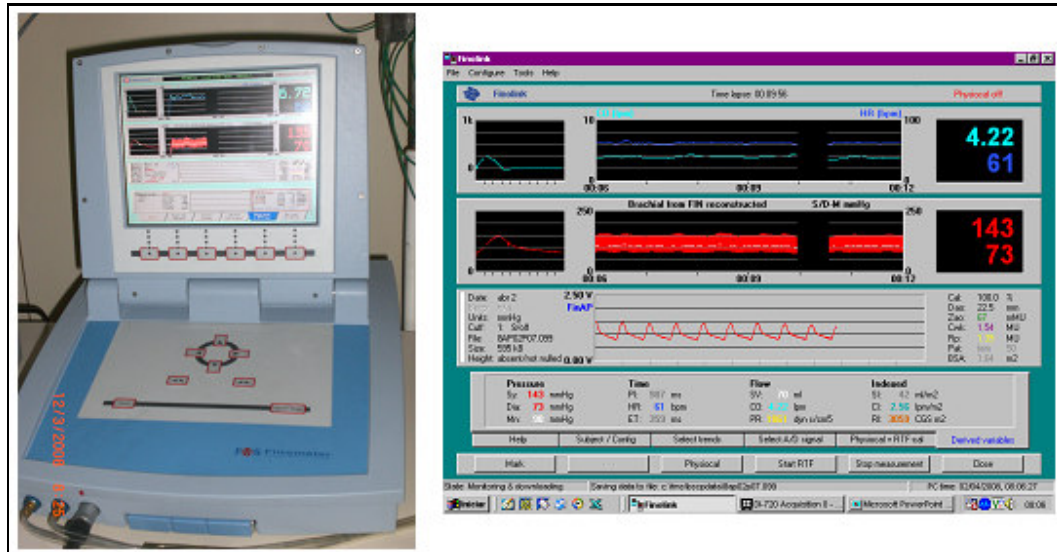


Figura 7 - Finometer® com a aquisição de dados, mostrando as curvas de pressão e valores hemodinâmicos

Análise de variabilidade do intervalo RR da PA e FC

Variabilidade no domínio do tempo

A série temporal FC foi obtida por meio da determinação do intervalo de pulso (IP) do sinal da PA e foi analisada no domínio do tempo através da análise de variância dos intervalos dos batimentos normais (NN). A variabilidade da FC foi apresentada na forma de mediana e seus percentis (25-75).

Variabilidade no domínio da freqüência (Análise Espectral)

A análise do poder espectral permite a caracterização quantitativa, qualitativa, individualizada e simultânea, em termos absolutos e relativos, da atividade simpática e parassimpática cardíacas, por meio das freqüências das ondas e suas respectivas origens fisiológicas: a) componente de muito baixa freqüência (VLF, *very low frequency*) – (0,015 a 0,04Hz) mediado pela termorregulação e o SRA; b) componente de baixa freqüência (LF, *low frequency*) – (0,04 a 0,15Hz) – mediado pelo reflexo barorreceptor, com influências mistas do simpático e parassimpático; c) componente de alta freqüência (HF, *high frequency*) – (0,15 a 0,40Hz) – indicadora de tônus vagal, expressa a influência parassimpática sobre o nó sinusal e freqüência respiratória^{67, 70}.

Inicialmente foi realizada a edição manual dos sinais através da detecção dos eventos sistólicos (pico) do sinal da PAS batimento a batimento. O IP foi estimado pelo intervalo entre sístoles consecutivas. Após a inspeção visual de todas as séries obtidas fez-se a regularização da periodicidade por interpolação *spline* cúbica ($f_i = 250$ Hz) e após isto, a redução do número de pontos por decimação (dezoito vezes).

Em seguida, cada batimento cardíaco foi identificado através da utilização de algoritmo pelo programa Matlab™ (método de Welch)⁷¹ que realizou a detecção automática dos eventos sistólicos da onda de pressão, gerando o resultado final da análise espectral com as respectivas faixas de interesse.

A análise dos sinais foi realizada respeitando cada momento do protocolo, total de três momentos:

- Basal: Foram excluídos os cinco primeiros minutos de registro do período basal a fim de aguardar a estabilização do sinal, sendo o período analisado de cinco minutos de registro contínuo.
- Intervalos de noventa 90 minutos após o início da infusão de ILH.
- Intervalos de 180 minutos após o início da infusão de ILH.

Como acima descrito, foram descartados os minutos iniciais onde foram encontradas interferências na aquisição do sinal, para então registrarmos cinco minutos de cada intervalo estabelecido (basal, 90 e 180 minutos).

A faixa de freqüências de interesse para análise espectral no homem encontra-se no intervalo de 0,0 Hz até aproximadamente 0,4 Hz. A potência

espectral foi integrada em duas faixas de frequência de interesse (LF e HF) e realizada a razão entre as duas (LF/HF) para avaliar o balanço autonômico.

- *Freqüências altas (HF) entre 0,4 e 0,15 Hz – Parassimpática*
- *Freqüências baixas (LF) entre 0,15 e 0,04 Hz – Simpática*

Balanço autonômico: relação LF/HF

Os componentes da variabilidade da FC no domínio da frequência foram analisados e apresentados na sua forma normalizada (n.u.), ou seja:

- $LF \text{ n.u.} = \text{potência de LF} / (\text{potência total/ms}^2 - \text{VLF}) \times 100$
- $HF \text{ n.u.} = \text{potência de HF} / (\text{potência total/ms}^2 - \text{VLF}) \times 100$
- $LF/HF = \text{relação LF ms}^2/\text{HF ms}^2$
- Sensibilidade do baroreflexo (índice alfa): $\sqrt{LFRR/LFPA}$ (ms/mm Hg).

Na análise espectral o baroreflexo é analisado através de uma frequência de banda entre 0,04 Hz a 0,35 Hz. E é resultado de uma relação de coerência entre PAS e o intervalo RR, sendo que cada componente deva oscilar em uma mesma potência espectral. E a sensibilidade do baroreflexo é expressa através do ganho da função de transferência da coerência relacionada às mudanças na PA com cada mudança no intervalo RR.

A variabilidade da PAS, PAD e FC foram calculadas no domínio do tempo e de frequência. Foram utilizados para cálculos os valores de

coeficiente de variação de alta frequência (HF) normalizados, bem como o de baixa frequência (LF) normalizado e a relação LF/HF para PA e FC.

3.2.6 Análise Estatística

Os dados não numéricos foram analisados através do teste do *qui-quadrado*. As variáveis numéricas foram comparadas por meio do teste *t* de Student. A correlação entre as variáveis foi feita pelo teste de correlação de Pearson. A comparação das médias obtidas no domínio do tempo (medidas hemodinâmicas) nos dois grupos foram através do General Linear Model - repeated measures. Os dados obtidos foram analisados através do programa SPSS (Chicago, IL, USA). O valor de **p < 0,05** foi adotado como nível de significância estatística. Os dados foram apresentados como Média \pm DP (desvio padrão da média). Os valores bioquímicos de insulina e noradrenalina, por apresentarem distribuição não-paramétrica, foram avaliados pelo teste de sinais de Wilcoxon. Os valores destas variáveis bioquímicas comparados entre os grupos, também não paramétricos foram avaliados pelo teste Mann-Whitney.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 24 indivíduos, sendo 12 controles e 12 portadores da doença de Chagas sem insuficiência cardíaca. As características demográficas dos grupos estão na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos dos grupos C e Ch expressos em Média \pm DP

Variáveis	Grupo C	Grupo Ch	Valor de P
n	12	12	NS
Idade, anos	32 \pm 6	41 \pm 8	NS
Sexo (F/M)	8/4	8/4	NS
Raça	10 brancos 2 não brancos	10 brancos 2 não brancos	NS
Peso	67 \pm 10	61 \pm 12	NS
Altura	1,67 \pm 0,09	1,57 \pm 0,15	NS
IMC	23,87 \pm 2,49	24,40 \pm 2,16	NS

Os dados bioquímicos de: glicose, colesterol e frações, triglicérides, ácido úrico, creatinina, sódio, potássio e o hemograma, em condições basais, são semelhantes entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados bioquímicos dos grupos C e Ch expressos em Média \pm DP

Variáveis	Grupo C (n= 12)	Grupo Ch (n= 12)	Valor de P
Hb (g/dL)	14,0 \pm 1,2	13,3 \pm 1,7	0,71
Ht (%)	41,0 \pm 3,0	41,0 \pm 5,0	0,99
Glicose (mg/dL)	69,5 \pm 10,1	75,4 \pm 11,6	0,21
Uréia (mg/dL)	31,1 \pm 6,4	32,6 \pm 8,7	0,23
Creatinina (mg/dL)	0,9 \pm 0,2	0,8 \pm 0,2	0,70
Sódio (mEq/ L)	131,7 \pm 2,7	140,3 \pm 1,3	0,22
Potássio (mEq/ L)	3,9 \pm 0,5	4,2 \pm 0,4	0,06
Ácido úrico (mEq/L)	4,1 \pm 1,4	4,2 \pm 1,2	0,85
Triglicérides (mg/dL)	96,6 \pm 71,5	107,2 \pm 89,9	0,66
Colesterol -T (mg/dL)	174,0 \pm 39,1	162,6 \pm 27,4	0,87
LDL-c (mg/dL)	101,9 \pm 30,3	94,9 \pm 18,3	0,16
HDL-c (mg/dL)	50,9 \pm 26,9	46,8 \pm 11,1	0,36

Durante o TTI, 7 voluntários (3 controles e 4 chagásicos) referiram discreta tontura e receberam solução de glicose endovenosa a 50% (10 mL diluída em 10 mL de SF 0,9%) evoluindo com melhora imediata. Os valores basais da PAS, PAD, FC e da glicemia eram semelhantes entre os grupos. Os valores de noradrenalina plasmática basal, no grupo Ch eram estatisticamente maiores ao grupo C. A variação da glicose foi semelhante entre os grupos, apresentando redução significativa em sua concentração durante o TTI. As alterações (aumento) na PAS, PAD e FC ocorreram de forma significativa apenas no grupo C (Tabela 3).

Tabela 3 – Valores expressos em Média \pm DP da PA, FC, glicose e noradrenalina plasmática nos grupos C e Ch antes e após o TTI.

Grupo C		n= 12	
Variáveis	Pré	Pós	Valor de P
PAS (mm Hg),	118 \pm 10	120 \pm 2	p<0,05
PAD (mm Hg),	75 \pm 11	77 \pm 8	p<0,05
FC (bpm)	73 \pm 11	82 \pm 11	p<0,05
Glicose (mg/dL)	83,2 \pm 6,4	41,7 \pm 21,1	p<0,05
Nora (pg/mL)	160,4 \pm 24,9	259,8 \pm 110,2	P<0,05
Grupo Ch		n= 12	
Variáveis	Pré	Pós	Valor de P
PAS (mm Hg),	108 \pm 29	112 \pm 12	NS
PAD (mm Hg),	70 \pm 18	67 \pm 8	NS
FC (bpm)	62 \pm 19	67 \pm 13	NS
Glicose (mg/dL)	81,5 \pm 10,3	34,2 \pm 5,3	p<0,05
Nora (pg/mL)	280,6 \pm 115,2	250,8 \pm 93,0	NS

Os valores de insulina plasmática na situação basal eram maiores no grupo Ch ($p= 0,045$). Após *bolus* de insulina houve aumento significativo na insulina plasmática no grupo Ch ($p= 0,046$) e no grupo C ($p= 0,003$), sendo que o grupo C apresentou maiores valores plasmáticos de insulina após o TTI (Tabela 4 e Figura 8).

Tabela 4 - Valores da insulina plasmática ($\mu\text{UI/mL}$) antes e após o TTI.

Tipo		Pré	Pós	p - Pré x Pós (teste dos sinais de Wilcoxon)
Ch	n	12	12	
	Mediana	2,16	31	0,046*
	Mínimo	2	2	
	Máximo	7,12	163	
C	n	12	12	
	Mediana	6,58	40,5	0,003**
	Mínimo	2	2	
	Máximo	10,6	426	
p - Ch x C (teste Mann-Whitney)		0,045***	0,268	

* $p < 0,05$ - Comparação do grupo Ch pré e pós TTI

** $p < 0,05$ - Comparação do grupo C pré e pós TTI

*** $p < 0,05$ - Comparação entre os grupos C e Ch pré TTI

Na Figura 8 estão representadas os valores de insulina plasmática de ambos os grupos na condição basal e após *bolus* de insulina.

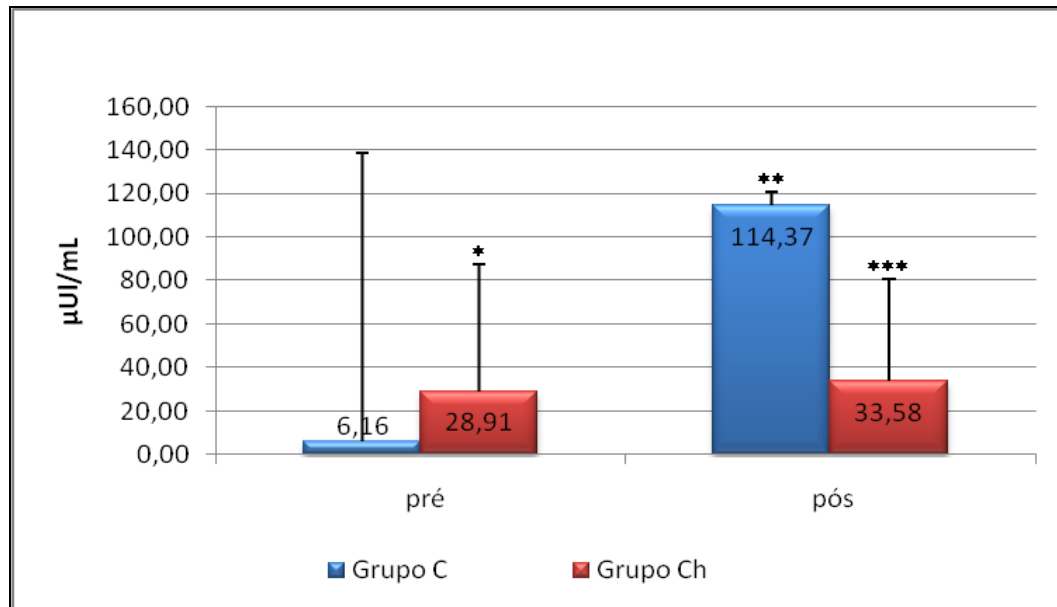


Figura 8 - Valores das médias de insulina plasmática nos grupos C e Ch antes e após o TTI.

* $p < 0,05$ - Valores de insulina plasmática no grupo Ch pré X C pré

** $p < 0,05$ - Valores de insulina plasmática no grupo C pré X pós

*** $p < 0,05$ - Valores de insulina plasmática no grupo Ch pré X pós

Os níveis de glicose plasmática basal eram semelhantes entre os grupos. Após a injeção de *bolus* de insulina houve variação significativa nos níveis de glicose nos dois grupos (Figuras 9 e 10).

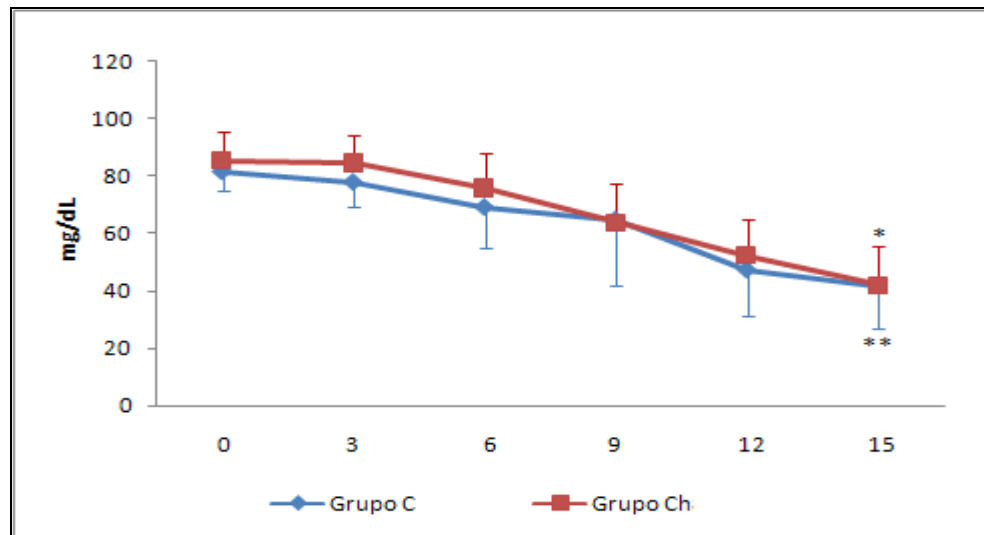


Figura 9 - Variação da glicose plasmática durante o TTI nos grupos C e Ch em função do tempo (minutos).

* $p < 0,05$ - Variação da glicose no grupo C

** $p < 0,05$ - Variação da glicose no grupo Ch

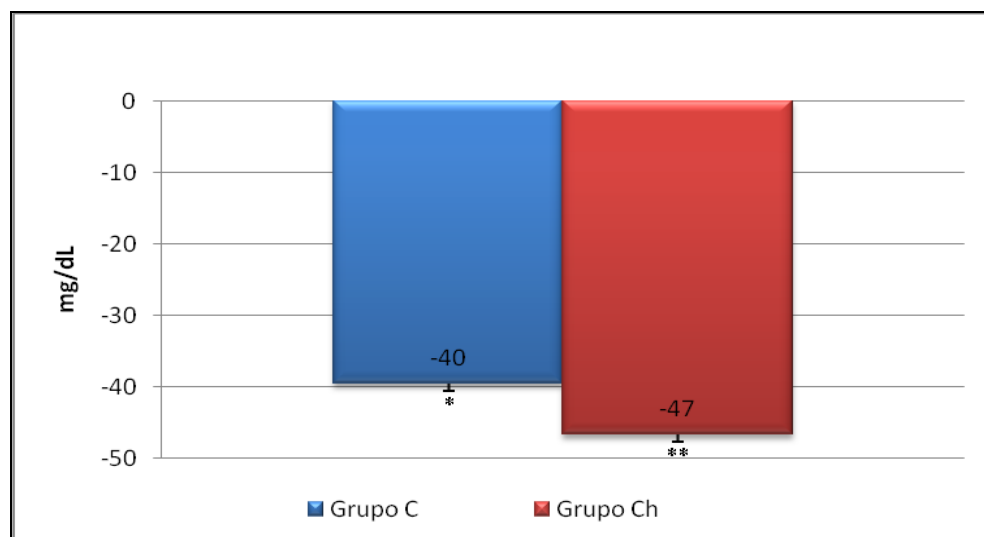


Figura 10 - Variação da glicose plasmática após o TTI entre os grupos C e Ch.

* $p < 0,05$ - Variação da glicose no grupo C

** $p < 0,05$ - Variação da glicose no grupo Ch

Os valores de PA foram aferidos no início e no término do procedimento.

Houve aumento significativo da PAS ($p= 0,02$) apenas no grupo C durante o TTI (Tabela 3 e Figura 11).

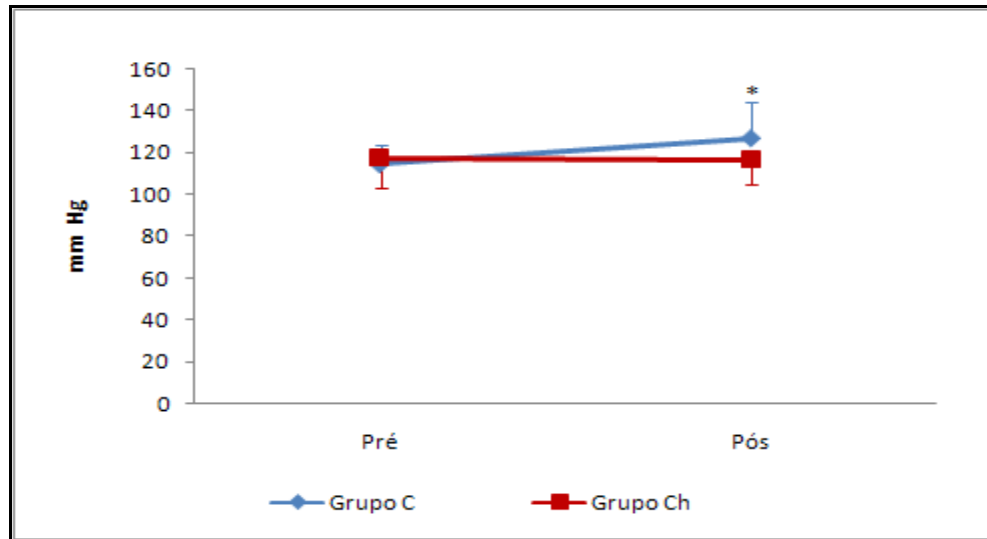


Figura 11 - Variação da PAS nos grupos C e Ch durante o TTI.

* $p<0,05$ - Aumento na resposta da PAS no grupo C

Durante o TTI houve aumento significativo ($p= 0,006$) da PAD apenas no grupo C (Tabela 3 e Figura 12).

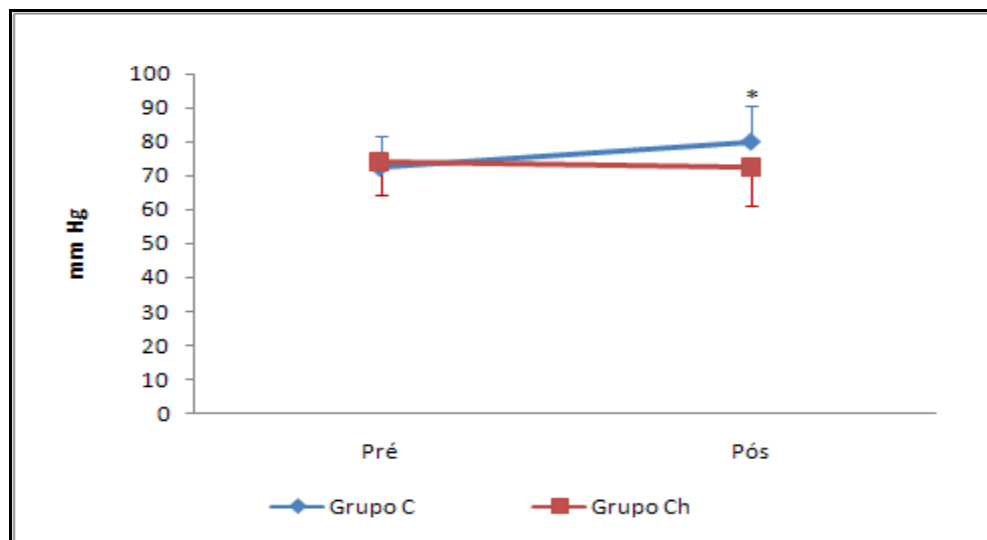


Figura 12 - Variação da PAD nos grupos C e Ch durante o TTI.

* $p<0,05$ - Aumento na resposta da PAD no grupo C

Durante o TTI houve aumento significativo da FC no grupo C e a FC manteve-se praticamente inalterada no grupo Ch (Tabela 3 e Figura 13).

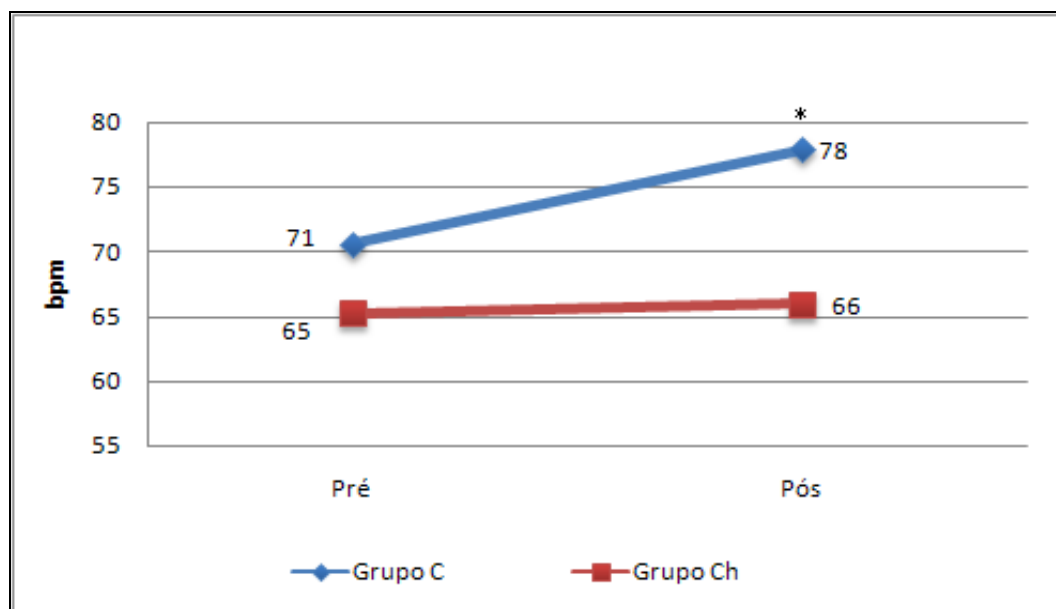


Figura 13 - Valores da FC antes e após TTI nos grupos C e Ch.

* $p < 0,05$ - Aumento da FC no grupo C

Na condição basal, os valores de noradrenalina plasmática no grupo Ch eram significativamente maiores comparados ao grupo C ($p= 0,001$).

Durante o TTI houve aumento na média da noradrenalina plasmática no grupo C. Por outro lado, houve tendência à queda da noradrenalina plasmática no grupo Ch (Figura 14).

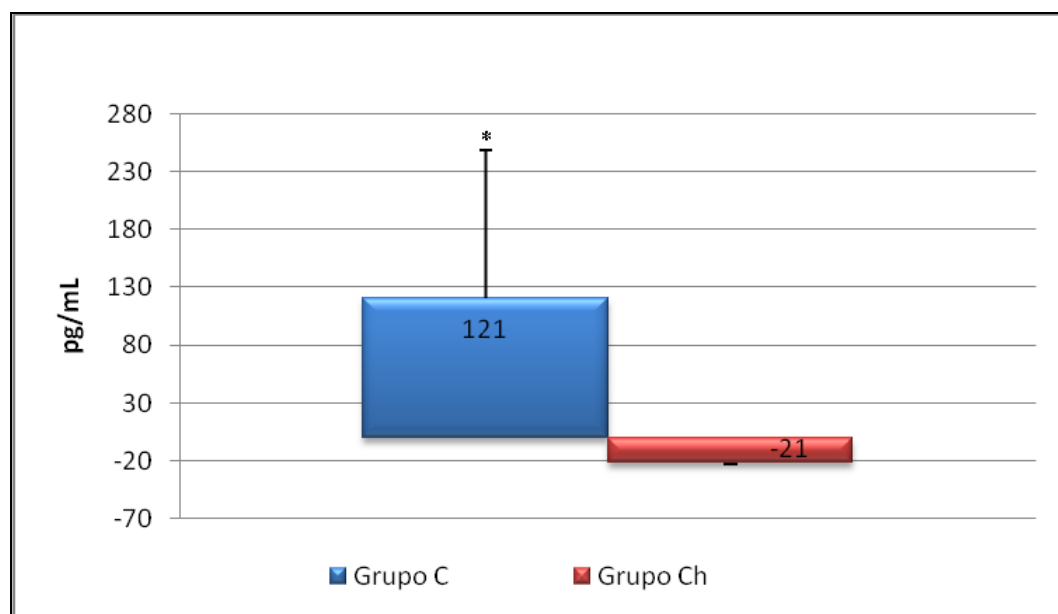


Figura 14 - Variação das médias da noradrenalina plasmática durante TTI nos grupos C e Ch.

* $p<0,05$ - Variação de noradrenalina plasmática no grupo C.

Após o *bolus* de insulina, o grupo C apresentou aumento significativo nos valores da noradrenalina plasmática ($p=0,006$). Porém, não houve significância estatística em relação ao comportamento da noradrenalina plasmática entre os grupos no momento após o estímulo (Tabela 5 e Figuras 15 e 16).

Tabela 5 - Variação da noradrenalina plasmática (pg/mL) antes e após TTI.

Tipo		Pré	Pós	p - Pré x Pós (teste dos sinais de Wilcoxon)
Ch	n	12	12	0,906
	Mediana	203	245	
	Mínimo	107	116	
	Máximo	466	708	
C	n	12	12	0,006**
	Mediana	158	226	
	Mínimo	103	121	
	Máximo	185	552	
p - Ch x C (teste Mann-Whitney)		0,001*	1	

* $p= 0,001$ - Comparação entre os grupos C e Ch.

** $p= 0,006$ - Comparação pré x pós nos grupos C e Ch

Como outra forma de representação, temos os dados de noradrenalina e insulina plasmáticas apresentados em *box plot*. Nele encontramos as variações em mediana das variáveis antes e após o TTI (Figura 15).

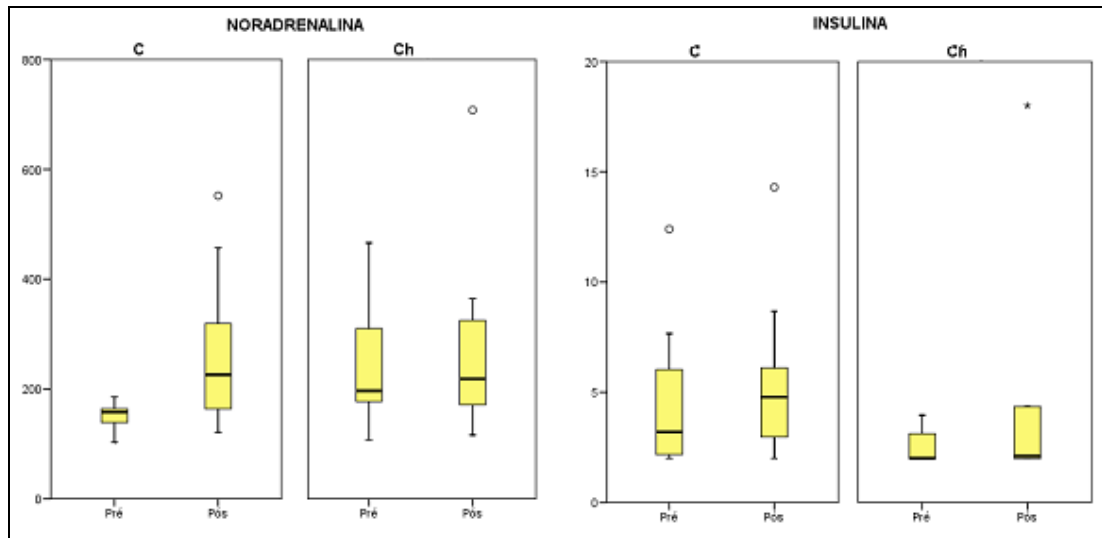


Figura 15 - Valores da noradrenalina (pg/mL) e insulina (µUI/mL) plasmáticas antes e após TTI.

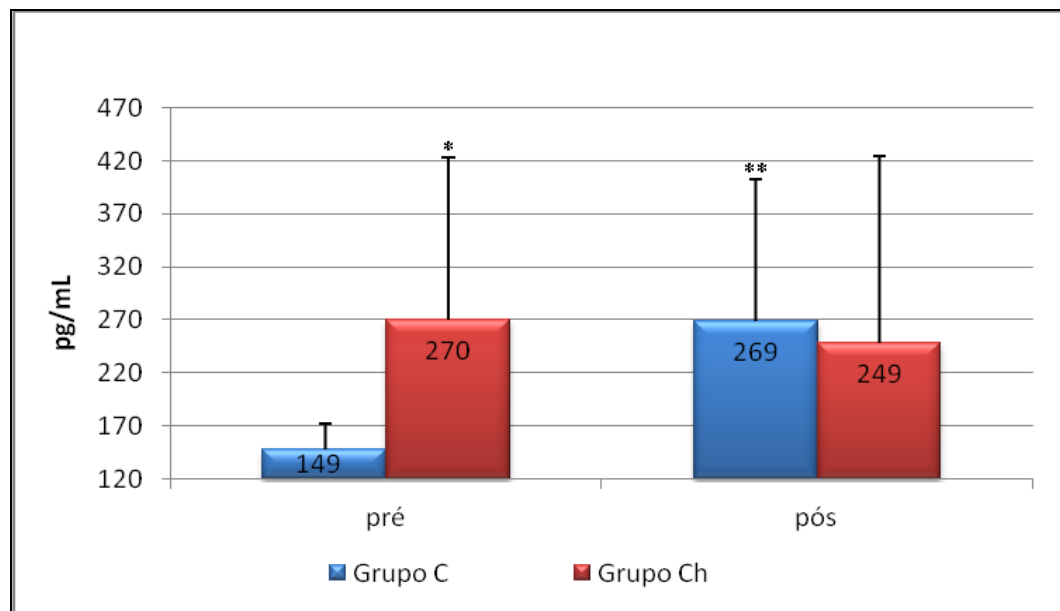


Figura 16 - Valores das médias de noradrenalina plasmática nos grupos C e Ch antes e após TTI.

* $p < 0,05$ - Comparação entre os grupos C pré e Ch pré

** $p < 0,05$ - Comparação do grupo C pré x pós

Em relação à infusão de ILH, os valores de triglicérides eram semelhantes na condição basal e aumentaram significativamente ($p < 0,05$) em ambos os grupos após três horas de infusão da emulsão de ILH (Figura 17).

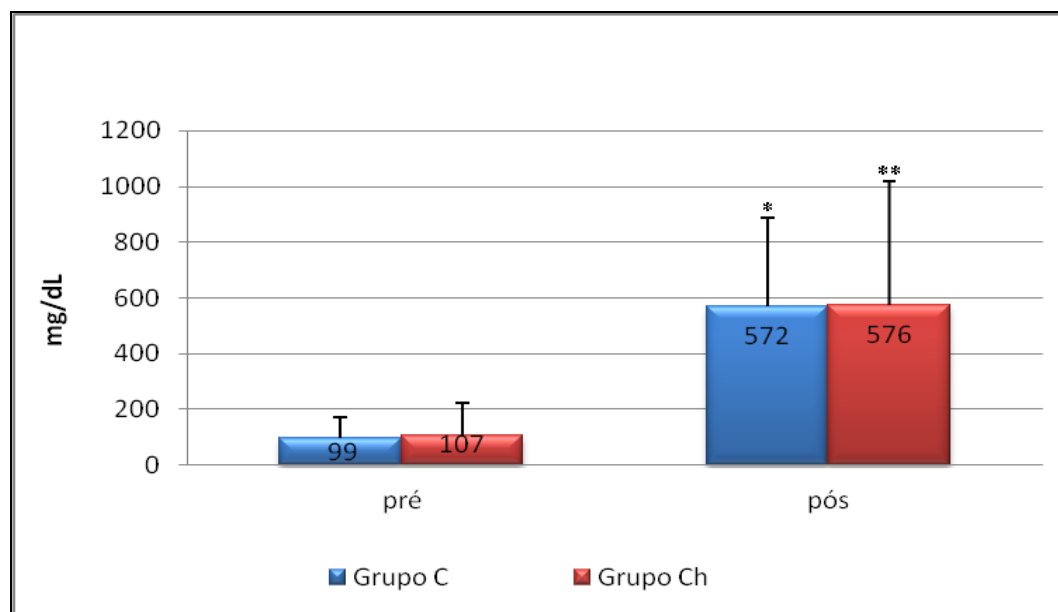


Figura 17 – Média \pm DP dos valores de triglicérides nos grupos antes e após infusão de ILH.

* $p < 0,05$ - Valores de triglicérides no grupo C

** $p < 0,05$ - Valores de triglicérides no grupo Ch

Com relação aos valores de insulina plasmática ($\mu\text{UI/mL}$), durante a infusão foi observado aumento apenas no grupo C após a infusão de ILH, acompanhado de grande dispersão no grupo Ch (Tabela 6 e Figuras 18 e 19).

Tabela 6 - Mediana dos valores de insulina plasmática ($\mu\text{UI/mL}$) antes e após a infusão de ILH nos grupos C e Ch.

Tipo		Pré	Pós	p - Pré x Pós (teste dos sinais de Wilcoxon)
Ch	n	12	12	0,465
	Mediana	3,12	2,105	
	Mínimo	2	2	
	Máximo	142	18	
C	n	12	12	0,041*
	Mediana	3,2	4,78	
	Mínimo	2	2	
	Máximo	12,4	14,3	
p - Ch x C (teste Mann-Whitney)		0,833	0,125	

*p= 0,041 - Comparação pré x pós nos grupos

Os valores de insulina plasmática nos grupos C e Ch antes da infusão de ILH eram semelhantes em ambos os grupos. Após a infusão de ILH, houve aumento significativo na insulina plasmática no grupo C.

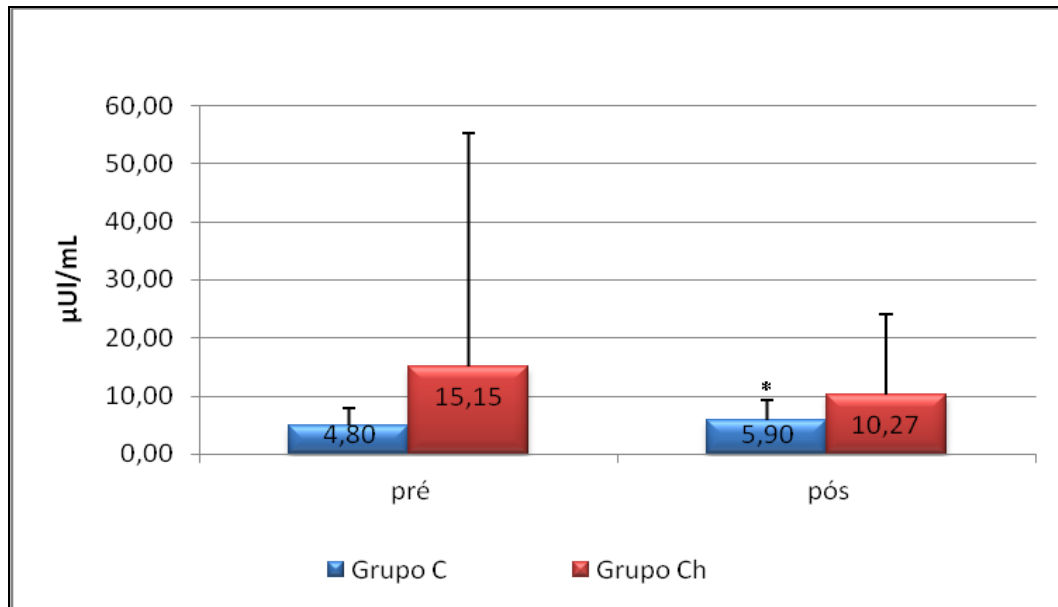


Figura 18 - Valores das médias de insulina plasmática nos grupos C e Ch antes e após a infusão de ILH.

* $p < 0,05$ - Comparação pré X pós no grupo C

Na Figura 19, estão representados os percentis de noradrenalina e insulina antes e após a infusão de ILH nos grupos C e Ch.

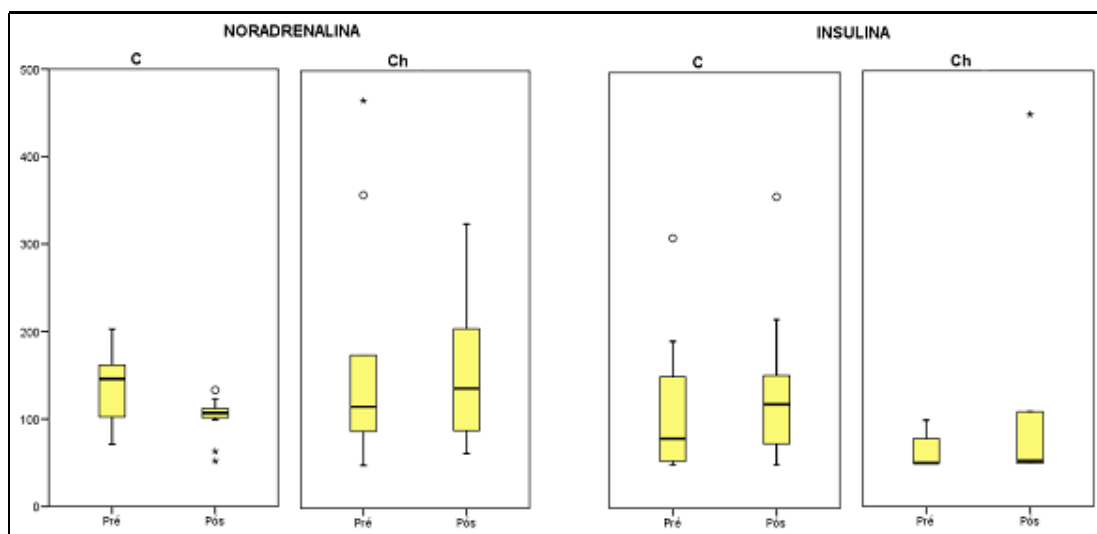


Figura 19 - Representação em percentil dos valores de noradrenalina (pg/mL) e insulina (µUI/mL) plasmáticas antes (pré) e após (pós) infusão de ILH entre os grupos C e Ch.

A PAS, PAD e FC na condição basal e após 90 e 180 minutos da infusão de ILH estão representados na Tabela 7.

Houve aumento significativo da PAS e PAD nos dois grupos aos 90 e 180 min de infusão de ILH. A FC não se modificou no grupo C, mas aumentou no grupo Ch.

Tabela 7 – Médias \pm DP da PAS, PAD e FC no grupo C durante infusão de ILH (3h).

Grupo C	Basal	90 minutos	180 minutos	Valor de P
PAS (mm Hg)	116 \pm 7	129 \pm 10	137 \pm 14	P<0,05
PAD (mm Hg)	71 \pm 8	77 \pm 8	80 \pm 10	P<0,05
FC (bpm)	67 \pm 8	67 \pm 8	69 \pm 9	NS

Grupo Ch	Basal	90 minutos	180 minutos	Valor de P
PAS (mm Hg)	123 \pm 18	144 \pm 10	145 \pm 5	P<0,05
PAD (mm Hg)	75 \pm 13	83 \pm 10	82 \pm 12	P<0,05
FC (bpm)	64 \pm 9	65 \pm 8	72 \pm 14	P<0,05

Houve variação significativa na PAS e PAD durante a infusão de ILH nos dois grupos, com influência do tempo neste aumento (Figuras 20 e 21).

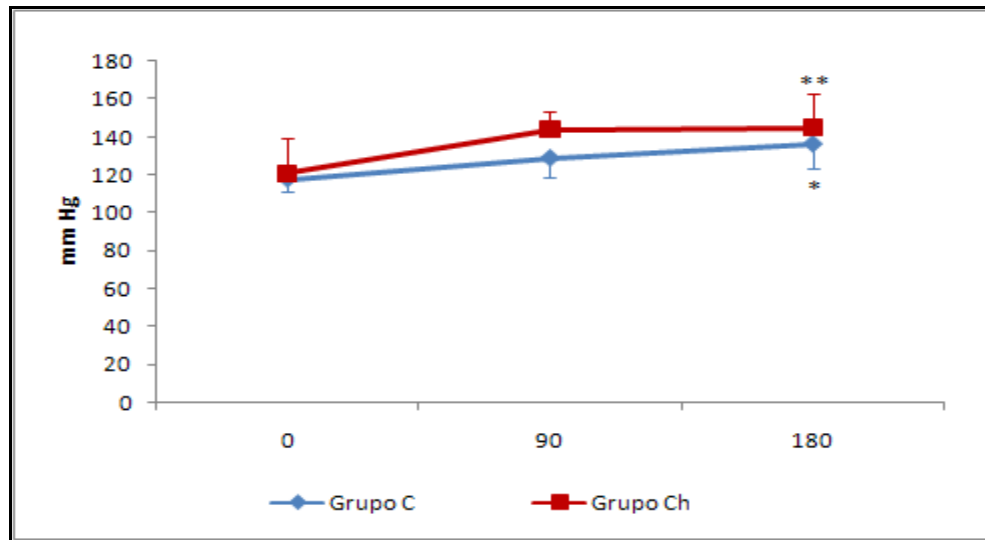


Figura 20 - Variação na PAS (mm Hg) nos grupos C e Ch nos intervalos de 0, 90 e 180 min de infusão de ILH.

* $p < 0,05$ - Aumento da PAS no grupo C

** $p < 0,05$ - Aumento da PAS no grupo Ch

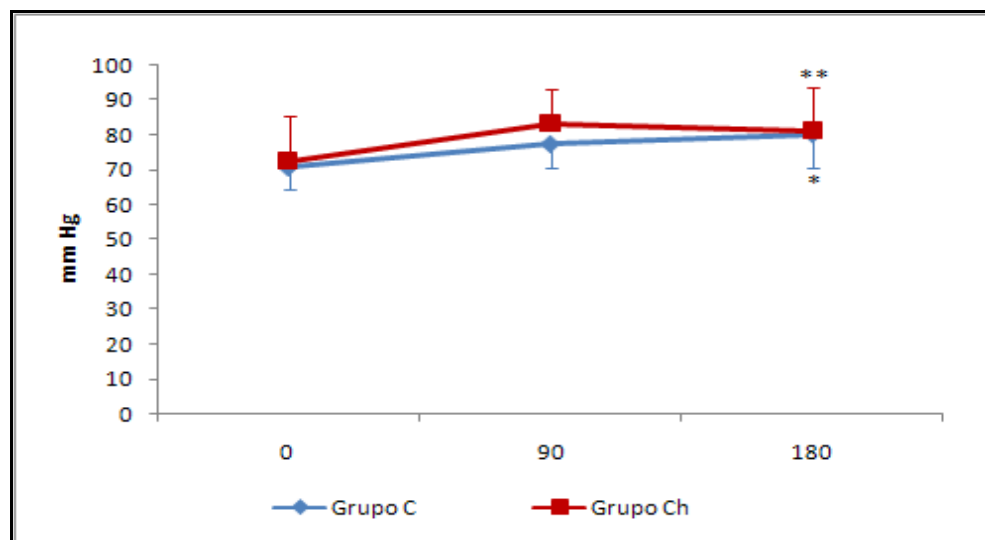


Figura 21 - Variação na PAD (mm Hg) nos grupos C e Ch nos intervalos de: 0, 90 e 180 min de infusão de ILH.

* $p < 0,05$ - Aumento da PAD no grupo C

** $p < 0,05$ - Aumento da PAD no grupo Ch

Com relação à avaliação da FC nos dois grupos, foi observado que os perfis dos grupos foram paralelos, coincidentes pelo aumento da FC no grupo Ch ($p= 0,006$) e houve efeito do tempo na infusão de ILH nos dois grupos (Figura 22).

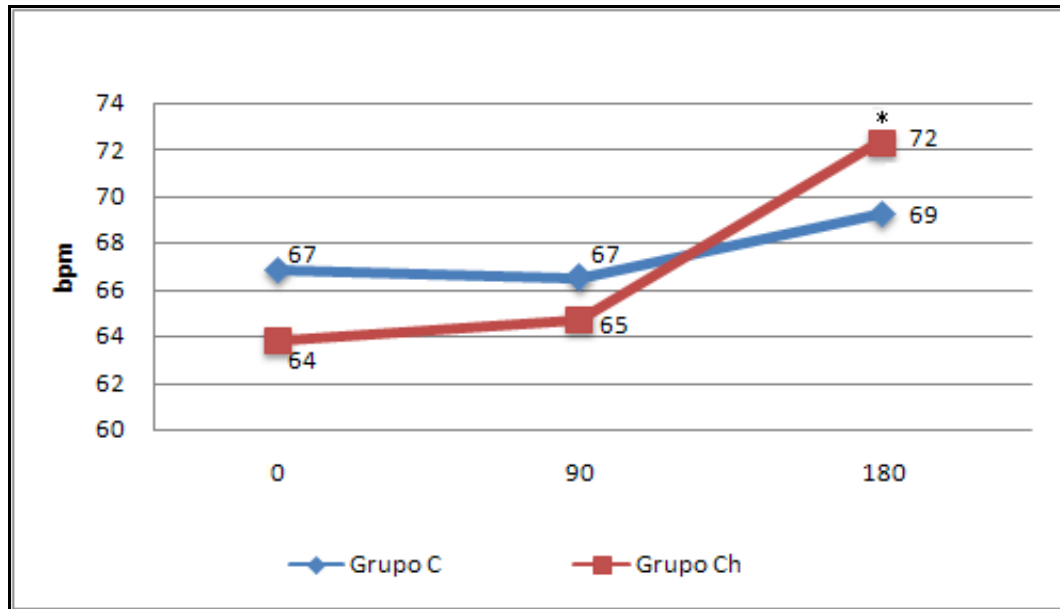


Figura 22 - Variação dos valores da FC entre os grupos C e Ch em relação ao tempos: 0, 90 e 180 min de infusão de ILH.

* $p = 0,006$ - Aumento da FC nos grupo Ch

A noradrenalina plasmática aumentou após infusão de ILH nos dois grupos, mas sem diferenças entre eles, sendo observada grande dispersão nos valores do grupo Ch e significância estatística apenas no grupo C ($p=0,016$), Vide Tabela 8 e Figura 23.

Tabela 8 - Mediana dos valores de noradrenalina plasmática (pg/mL) antes e após a infusão de ILH nos grupos C e Ch.

Tipo		Pré	Pós	p - Pré x Pós (teste dos sinais de Wilcoxon)
Ch	n	12	12	0,515
	Mediana	116	137	
	Mínimo	49	63	
	Máximo	466	325	
C	n	12	12	0,016*
	Mediana	147	107	
	Mínimo	71	52	
	Máximo	260	133	
p - Ch x C (teste Mann-Whitney)		0,948	0,131	

* $p=0,016$ - Comparação pré x pós no grupo C

A Figura 23 ilustra o aumento da noradrenalina plasmática nos grupos C e Ch antes e após a infusão de ILH.

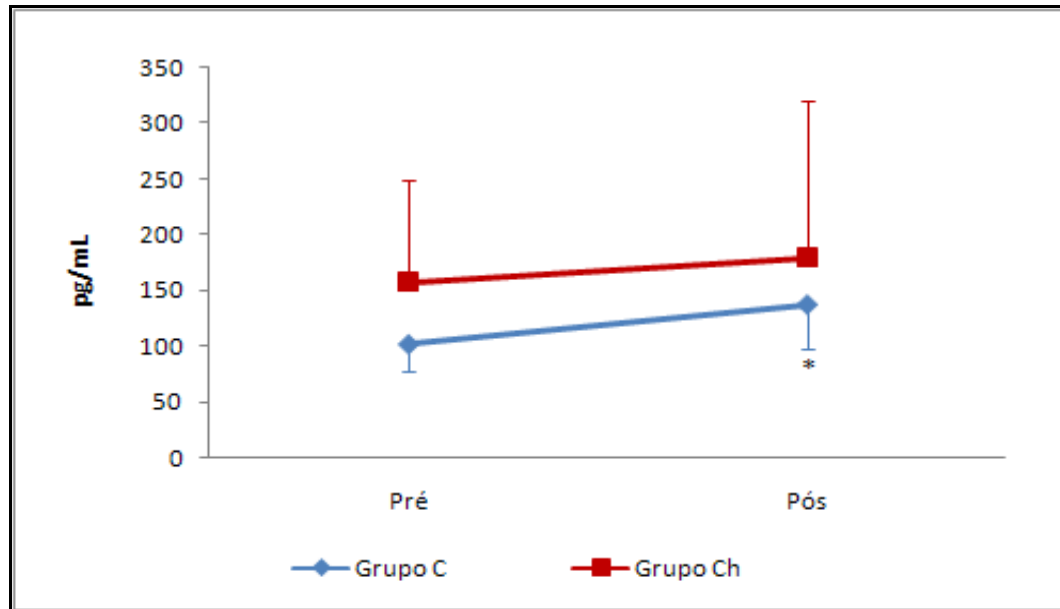


Figura 23 - Média \pm DP dos valores de noradrenalina plasmática (pg/mL) entre os grupos C e Ch antes e após a infusão de ILH.

* $p = 0,016$ - Aumento do valor de noradrenalina plasmática no grupo C

Em relação à análise espectral, o componente LF era semelhante nos dois grupos na condição basal, porém discretamente elevado no grupo Ch. Houve aumento nesse componente durante a infusão de ILH em ambos os grupos. Aos 90 e 180 minutos de infusão foi observado aumento significativo do componente LF em ambos os grupos (Figuras 24 e 25).

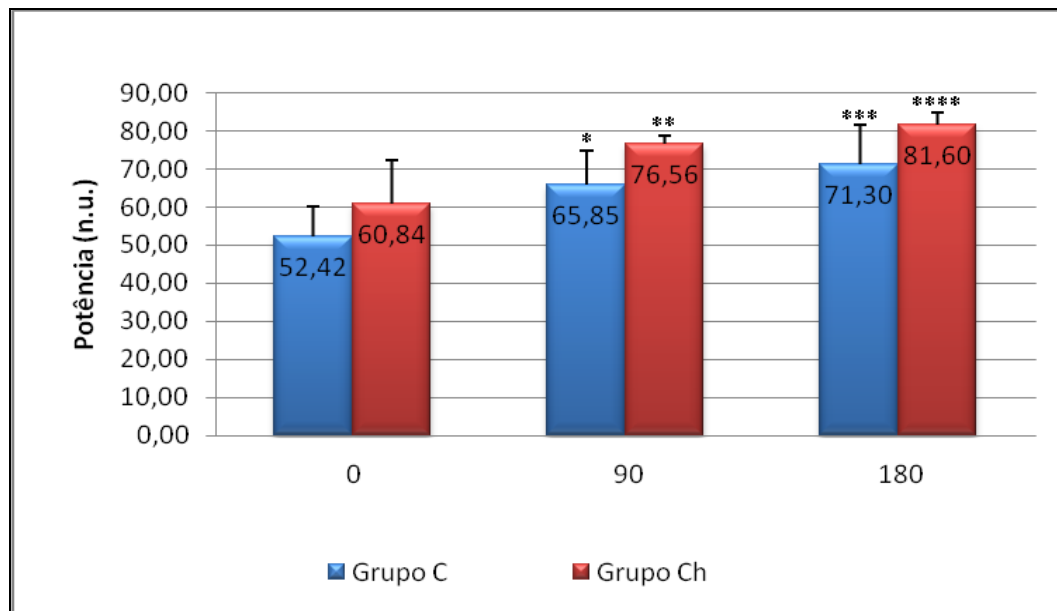


Figura 24 - Média \pm DP do componente de baixa frequência (LF) em potência normalizada (n.u.) nos grupos C e Ch durante infusão de ILH.

* $p < 0,05$ - Média da n.u. de LF no grupo C aos 90 min X basal

** $p < 0,05$ - Média da n.u. de LF no grupo Ch aos 90 min X basal

*** $p < 0,05$ - Média da n.u. de LF no grupo C aos 180 min X 90 min

**** $p < 0,05$ - Média da n.u. de LF no grupo Ch aos 180 min X 90 min

A atividade simpática avaliada pelo componente LF na análise espectral para a PA era maior no grupo Ch na condição basal. O aumento do componente LF foi significativo ($p < 0,05$) aos 90 e 180 minutos nos grupos C e Ch em relação à condição basal. O aumento no componente LF (PA) aos 90 e 180 minutos de infusão de ILH foi significativamente maior ($p < 0,05$) no grupo Ch comparado com o grupo C (Figura 25).

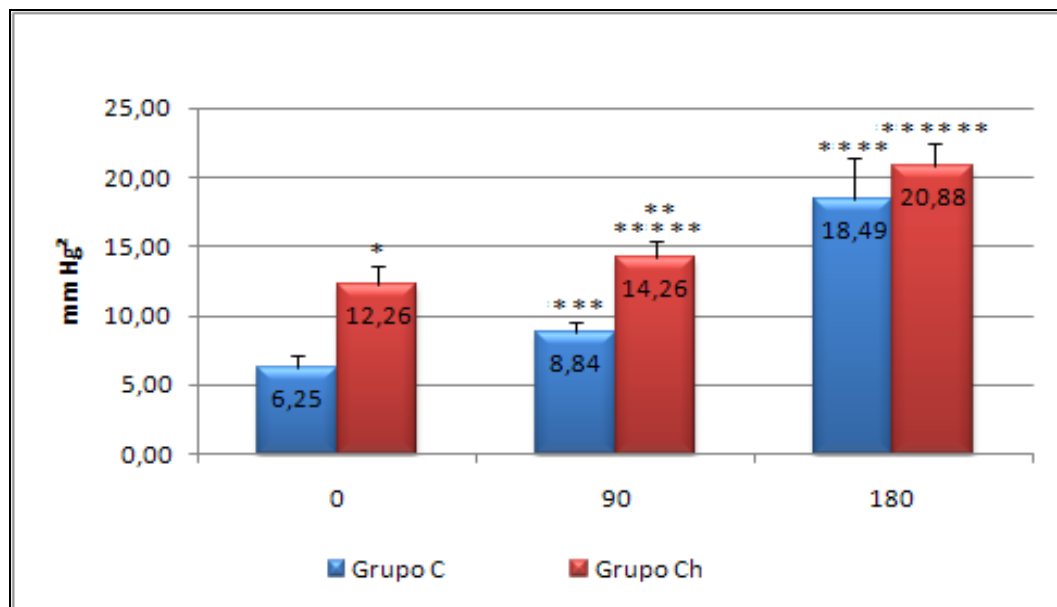


Figura 25 - Atividade simpática (LF) avaliada nos grupos C e Ch durante os tempos 0, 90 e 180 minutos após a infusão de ILH.

* $p < 0,05$ - Atividade simpática comparada entre os grupos C e Ch

** $p < 0,05$ - Atividade simpática no grupo Ch

*** $p < 0,05$ - Atividade no grupo C 90 x C basal

**** $p < 0,05$ - Atividade no grupo C 90 x C 180

***** $p < 0,05$ - Atividade no grupo Ch 90 x Ch basal

***** $p < 0,05$ - Atividade no grupo Ch 90 x Ch 180

O componente HF, na análise espectral para a FC, estava discretamente diminuído no grupo Ch na condição basal. Houve redução nesse componente durante a infusão de ILH em ambos os grupos. Aos 90 e 180 minutos de infusão foi observada redução significativa do componente HF ($p= 0,03$) nos dois grupos (Figura 26). Porém, não houve diferença entre os grupos para o componente HF na condição basal, aos 90 e 180 minutos.

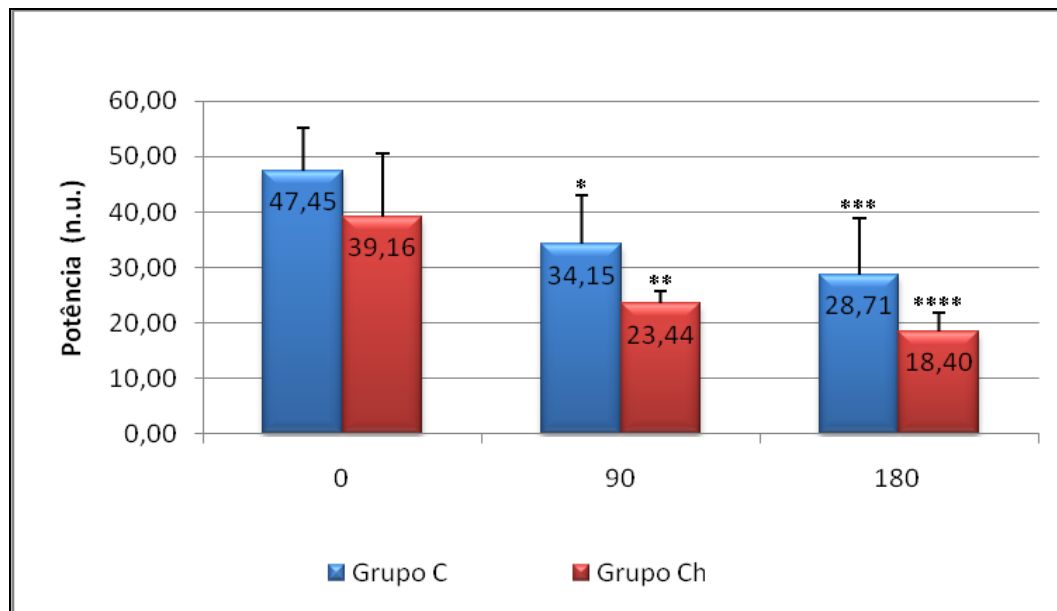


Figura 26 - Média \pm DP do componente de alta frequência (HF) nos grupos C e Ch durante infusão de ILH.

* $p < 0,05$ - Média da n.u. de HF no grupo C aos 90 min X basal

** $p < 0,05$ - Média da n.u. de HF no grupo Ch aos 90 min X basal

*** $p < 0,05$ - Média da n.u. de HF no grupo C aos 180 min X 90 min

**** $p < 0,05$ - Média da n.u. de HF no grupo Ch aos 180 min X 90 min

A relação LF/HF foi semelhante nos dois grupos na condição basal, com predomínio do componente LF em ambos. Houve aumento significativo ($p < 0,05$) da relação LF/HF durante a infusão de ILH em ambos os grupos aos 90 e 180 minutos da infusão de ILH (Figura 27).

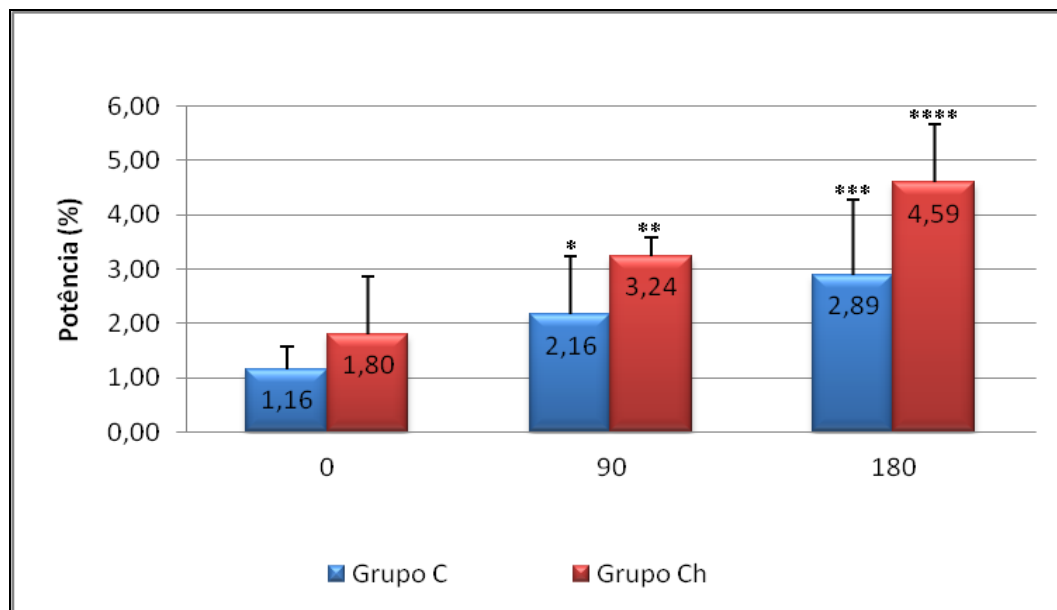


Figura 27 - Média da relação dos componentes LF/HF nos grupos C e Ch durante infusão de ILH.

* $p < 0,05$ - Média da relação LF/HF no grupo C aos 90 min X basal

** $p < 0,05$ - Média da relação LF/HF no grupo Ch aos 90 min X basal

*** $p < 0,05$ - Média da relação LF/HF no grupo C aos 180 min X 90 min

**** $p < 0,05$ - Média da relação LF/HF no grupo Ch aos 180 min X 90 min

A sensibilidade baroreflexa era significativamente menor ($p < 0,05$) no grupo Ch na condição basal. Essa diferença persistiu nos grupos após 90 e 180 minutos de infusão de ILH, respectivamente. No grupo Ch não houve diferença na sensibilidade baroreflexa em relação ao basal, aos 90 e 180 minutos de infusão de ILH (Figura 28).

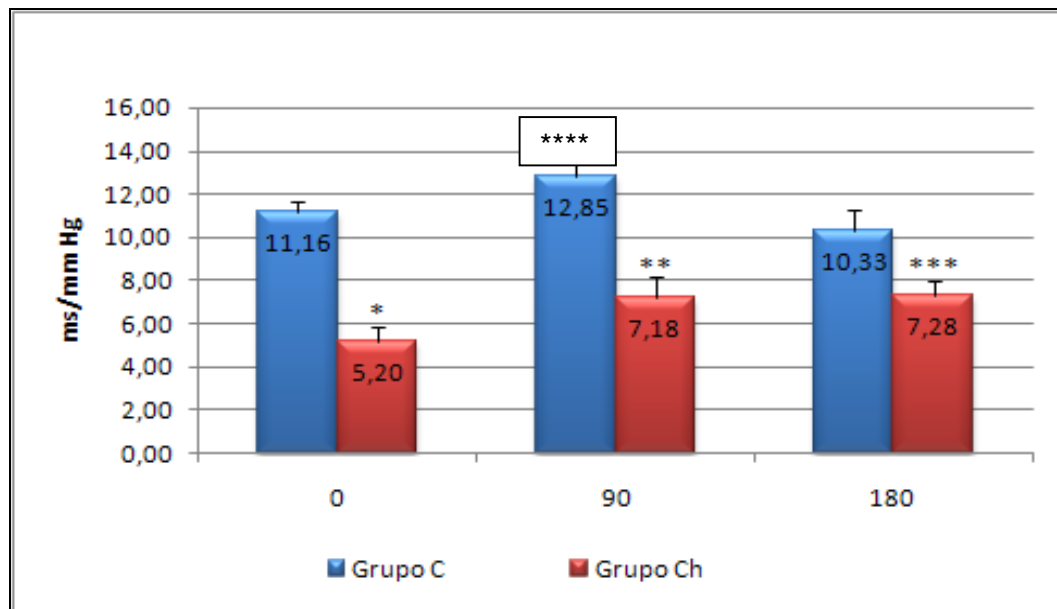


Figura 28 - Atividade do baroreflexo avaliada nos grupos C e Ch durante a infusão de ILH.

* $p < 0,05$ - Grupo Ch X C

** $p < 0,05$ - Grupo Ch X C

*** $p < 0,05$ - Grupo Ch X C

**** $p < 0,05$ - Grupo C 90 X C basal

O DC (L/min) era semelhante nos dois grupos na condição basal. Aos 90 e 180 minutos da infusão de ILH o DC era significativamente menor ($p < 0,05$) no grupo Ch (Figura 29). Essa diferença entre os grupos aos 90 e 180 minutos foi em função de uma discreta queda no DC no grupo Ch.

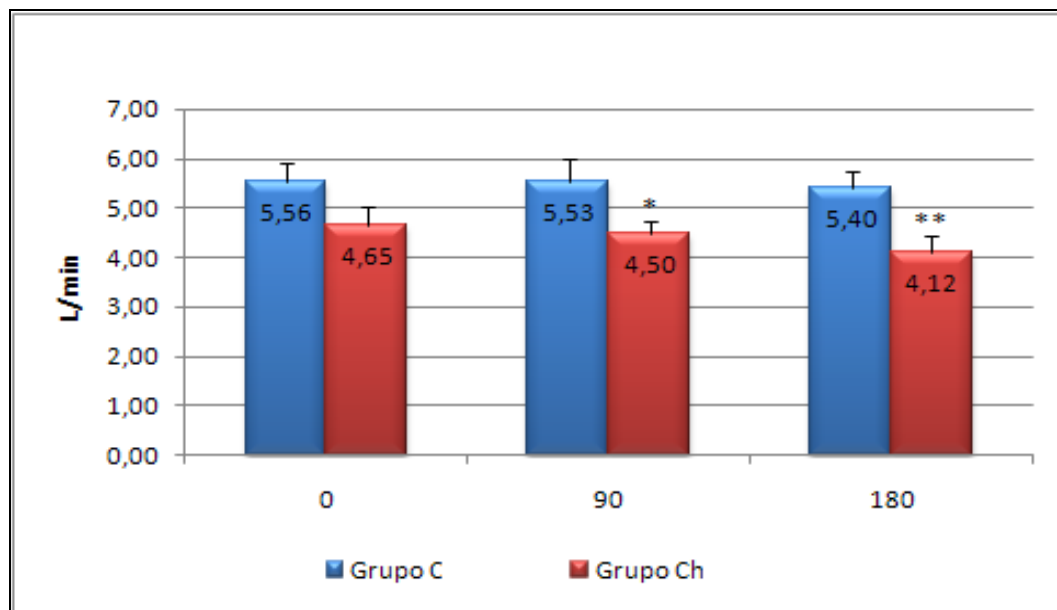


Figura 29 - Avaliação do débito cardíaco nos grupos durante a infusão de ILH.

* $p < 0,05$ – Diferença do DC entre grupo Ch e C

** $p < 0,05$ - Diferença do DC entre grupo Ch e C

A resistência periférica era maior ($p < 0,05$) no grupo Ch em condições basais em relação ao grupo C. Aos 90 min. de infusão esse aumento persistiu e aos 180 houve uma tendência a discreto aumento na RVP no grupo Ch (Figura 30).

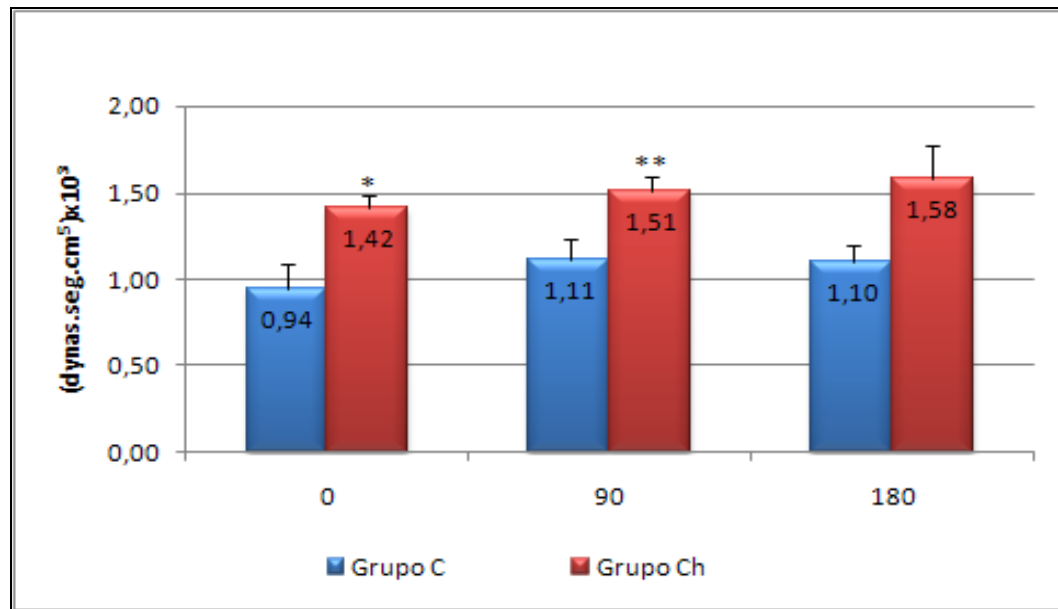


Figura 30 - Avaliação da resistência vascular periférica dos grupos durante a infusão de ILH.

* $p < 0,05$ - Valor da RVP no grupo Ch comparado ao grupo C

** $p < 0,05$ - Valor da RVP no grupo Ch comparado ao grupo C

5 DISCUSSÃO

Neste estudo caso controle foram avaliados 12 voluntários normais e 12 portadores da doença de Chagas com disautonomia, sem insuficiência cardíaca pareados para as variáveis: peso, altura, idade, sexo, raça e valores bioquímicos na triagem inicial.

Na condição basal os valores de insulina e noradrenalina plasmáticas eram maiores no grupo Ch comparados ao grupo C. Os valores de glicemia eram semelhantes entre eles. Ainda na condição basal, a PAS, PAD e FC também não apresentaram diferenças entre os grupos.

Níveis de insulina plasmática maiores no grupo Ch já foi relatado na literatura. O que justifica, de certa forma, glicemia mais alta em grupos de chagásicos^{72,73}. Porém, há relato na literatura mostrando valores de insulina plasmática menores em chagásicos. Estudo de Neves et al⁷⁴, comparou níveis plasmáticos de insulina entre alcoólatras com e sem doença de Chagas e controles normais. Os valores médios de insulina plasmática foram mais baixos no grupo de alcoólatras, sendo que os alcoólatras chagásicos apresentavam valores ainda menores. No entanto, quando os grupos foram submetidos à sobrecarga oral de glicose, os alcoólatras não chagásicos apresentaram valores de insulina menores que os alcoólatras chagásicos, sugerindo que não houve soma dos fatores de risco para as alterações pancreáticas. Uma boa porcentagem dos chagásicos crônicos apresenta desnervação parassimpática e alteração de células beta pancreáticas, o que explicariam alterações observadas nas curvas de insulina e de glicose^{34,72}

Durante o TTI, a queda na glicose após o *bolus* de insulina ocorreu nos dois grupos de forma semelhante. Os valores de glicemia eram discretamente maiores no grupo Ch na condição basal, esse dado já foi observado por Guariento et al.²⁶, quando avaliaram pacientes chagásicos em condições clínicas semelhantes aos avaliados nesse estudo. Eles também observaram que os valores de glicemia após sobrecarga oral de glicose foram significativamente maiores nos chagásicos em relação ao grupo controle. Vieira et al.²⁵ sugere que a alteração da curva de tolerância à glicose verificada em portadores da forma crônica da moléstia de Chagas se assemelha à que é reconhecida no diabetes (por hipoinsulinismo absoluto ou relativo), no hipertireoidismo e na síndrome pós-gastrectomia e, concluindo, o autor sugere que de um modo geral, a curva glicêmica anormal traduz um desvio dos mecanismos neuro-humorais responsáveis pelo equilíbrio da glicemia. Da fase inicial da curva glicêmica participam um arco nervoso reflexo, a secreção pancreática de glucagon e a glicogenólise hepática. Lesão nervosa na doença de Chagas tem sido amplamente demonstrada, particularmente, no SNA e as manifestações que ocorrem na forma crônica da moléstia podem ser explicadas com base nessa lesão. Os achados desse estudo corroboram, em parte, as descrições citadas. Em relação às alterações nos valores de insulina plasmática durante o TTI, a literatura carece de informação. Nesse estudo, a injeção de *bolus* de insulina nos grupos estudados resultou em resposta heterogênea. O estímulo não acarretou diferenças estatísticas entre os grupos, porém houve aumento significativo na insulina após o estímulo na análise intra-grupo.

Embora a queda na glicose após o *bolus* de insulina, durante o TTI, nos dois grupos tenha ocorrido de forma semelhante, houve aumento na PAS, na PAD e na FC principalmente no grupo C, o que pode estar associado com o aumento da resposta simpática, e o mesmo achado não foi visto no grupo Ch, uma vez que este apresenta disautonomia.

De forma semelhante, no estudo de Guariento et al.²⁶ os autores avaliaram a resposta da FC e da PA em indivíduos normais e pacientes portadores da doença de Chagas, submetidos à sobrecarga oral de glicose, um estímulo para a produção de insulina. A resposta cardiovascular foi correlacionada com os níveis de insulinemia e glicemia. As coletas de sangue e medidas da PA e na FC, nesse estudo, foram realizadas 2 h após a ingestão de glicose. O estudo mostrou que o grupo chagásico apresentou padrão hiperinsulinêmico com FC e PA deprimidas comparadas ao grupo controle, indicando possível déficit na resposta à insulina e/ou disfunção autonômica no grupo chagásico. Nesse estudo, foi avaliada também a variabilidade da FC que estava diminuída. A redução na variabilidade da FC e da PA estão diretamente relacionada a um pior prognóstico do paciente^{26, 27, 75}. Desse modo, no nosso estudo, o aumento inexpressivo da FC no grupo Ch durante o TTI sustenta essa hipótese.

Durante o TTI foi dosada também a noradrenalina na condição basal e no final do teste. Os valores de noradrenalina plasmática (basal) no grupo Ch eram significativamente maiores comparados com o grupo C. Uma possível explicação para a maior concentração plasmática de noradrenalina

seria a maior atividade do sistema nervoso simpático do grupo Ch, que habitualmente têm o componente parassimpático comprometido⁷⁶. O uso de noradrenalina plasmática, na pesquisa clínica, como marcador da atividade simpática está sujeito a críticas. Esler^{77, 78} descreve que a dosagem de noradrenalina não fornece informações sobre a função simpática órgão – específica, mas ela dá uma idéia da atividade como um todo. A concentração plasmática da mesma depende não apenas do tônus simpático e da liberação de noradrenalina, mas também da remoção do neurotransmissor do plasma. A dosagem da noradrenalina plasmática, apesar de ter limitações, vem sendo largamente usada para se estudar a atividade simpática. Além da dosagem de noradrenalina, diferentes técnicas de avaliação simpática têm sido utilizadas e comparadas. Como por exemplo, a microneurografia (punção do nervo e registro da atividade nervosa simpática pós-ganglionar do leito vascular cutâneo ou muscular), que não foi usada neste estudo. Revisão sobre disfunção autonômica realizada por Junqueira et al.⁷⁹ descreve que o equilíbrio vago-simpático é fundamental para a estabilidade elétrica do miocárdio e do tecido excito - condutor. A menor resposta simpática ao *bolus* de insulina durante o TTI no grupo Ch, pode refletir a disautonomia freqüentemente encontrada nessa população. Esses dados corroboram os relatos de revisões, como a de De Angelis⁸⁰ que descreveu sobre a disfunção autonômica em portadores da doença de Chagas.

A infusão de ILH é uma forma de avaliar a resposta do aparelho circulatório (cardiovascular) ao aumento de AGL.

No nosso estudo, a infusão de ILH resultou no aumento significativo de triglicérides nos dois grupos estudados. Em 1961 Friedberg⁸¹ et al. observaram uma correlação direta da concentração plasmática de AGL e triglicérides. De modo que a dosagem de triglicérides dá uma idéia dos valores plasmáticos de AGL.

Nas condições basais, os valores plasmáticos de glicose e triglicérides eram semelhantes entre os grupos C e Ch, bem como a PAS, PAD e FC. Os valores plasmáticos de noradrenalina e insulina eram maiores no grupo Ch, situação essa já demonstrada na condição basal que precedeu o TTI.

A infusão de ILH resultou no aumento da insulina plasmática de maneira significativa no grupo C, enquanto os valores de insulina no grupo Ch não se modificaram. Essa resposta pode ser decorrente das alterações autonômicas em pacientes chagásicos. Estudo proposto por Neves et al⁷⁴, comparou níveis plasmáticos de insulina entre alcoólatras com e sem doença de Chagas e controles. Os valores médios de insulina plasmática foram mais baixos no grupo de alcoólatras e os alcoólatras chagásicos apresentavam valores ainda menores. No entanto, quando os grupos foram submetidos à sobrecarga oral de glicose, os alcoólatras apresentaram valores inferiores aos alcoólatras chagásicos, sugerindo que não houve soma dos fatores de risco para as alterações pancreáticas. Há possibilidades de que muitos chagásicos crônicos apresentem denervação parassimpática e alteração de células beta pancreáticas, que explicariam

anormalidades ocasionalmente observadas nas curvas de insulina e glicose^{34, 72, 73}. Porém, no estudo de Neves et al. não foi realizada infusão de ILH. Um modelo de estudo diferente do nosso.

Trabalhos na literatura demonstraram que a infusão de ILH promove aumento da atividade simpática, podendo ser um possível mecanismo para explicar o aumento da PA e FC resultante da infusão.^{82, 83} No nosso estudo, o aumento da PA foi significativo nos dois grupos, semelhante ao encontrado na literatura. No entanto, o aumento da FC, observado em outros estudos, após a infusão de ILH, ocorreu apenas no grupo Ch.

O aumento na FC observado em outros estudos é de pequena magnitude, talvez pelo fato do aumento da PA contrabalancear esse aumento, via baroreceptor. Como os pacientes chagásicos têm, com frequência, o controle reflexo da PA comprometido, isso explicaria a maior resposta de FC nesse grupo.

Em revisão de Egan⁵⁹ a infusão de oleato na veia porta induz ativação simpática e elevação na PA. A resposta pressora induzida pela infusão de oleato foi bloqueada pelos antagonistas α adrenérgicos em ratos⁵⁹, Sugerindo que o estímulo desses receptores seja o principal mecanismo para o aumento da PA decorrente da infusão de ILH. Em humanos as respostas são semelhantes, sendo que a infusão de ILH promove aumento de aproximadamente 12 a 14 mm Hg na PAS, de 6 a 8 mm Hg na PAD e de aproximadamente 8 bpm na FC, sugerindo a ativação neurogênica. Os resultados desse estudo mostram aumento na PA semelhante aos observados em outros estudos. Porém, o aumento da FC foi

significativamente maior no grupo Ch. Esse menor aumento na FC observado no grupo C pode ser decorrente da resposta baroreflexa ao aumento da PA, como já foi observado anteriormente.

Além da resposta mediada pelos receptores α adrenérgicos, outro possível mecanismo para esse aumento da PA seria a alteração na função endotelial. Nesse sentido, Steinberg et al.⁶⁰ demonstraram a alteração da função endotelial resultante do aumento de AGL. Neste estudo, envolvendo controles normais e obesos com resistência à insulina, mostrou-se que a infusão de ILH resultou no aumento dos AGL na circulação e as respostas observadas em voluntários saudáveis foram semelhantes às dos obesos resistentes à insulina. Eles também observaram que o aumento dos AGL diminui a produção de NO, mediada pela insulina. A redução da produção de NO em resposta à elevação de AGL, considerando os efeitos anti-aterogênicos do mesmo, pode resultar na maior chance do desenvolvimento da aterosclerose e conseqüentemente maior morbidade e mortalidade cardiovascular. Ainda em relação aos achados deste estudo, do ponto de vista do aumento da PA, quando comparado a outros da literatura, Davda et al.³⁰ sugerem que o ácido oléico inibe a NOs por mecanismo independente da proteína C, reforçando os possíveis mecanismos para a elevação da PA em ambos os grupos submetidos à infusão de ILH. No entanto, no nosso estudo não foi feita avaliação à produção do NO e os seus efeitos.

Em 1967 Alexander et al.⁴⁶ descreveram o aumento de liberação de AGL após a infusão de adrenalina e noradrenalina intravenosa, e o bloqueio α e β adrenérgico (fentolamina e propranolol) resultou na queda da

concentração plasmática de glicose e AGL em ovelhas jovens. No nosso estudo, a infusão de ILH resultou no aumento de noradrenalina em ambos os grupos. Trabalho realizado por Deibert et al.⁸⁴ sugere que os níveis aumentados de noradrenalina induz a resistência à insulina no homem, o que sugere os nossos achados, uma vez que o grupo Ch apresentou os maiores valores de noradrenalina plasmática e apresentaram também as menores variações plasmáticas de insulina. Em voluntários saudáveis submetidos à infusão de ILH durante 48 horas foram encontradas alterações metabólicas como aumento na concentração plasmática de insulina e glicose, e diminuição dos valores de noradrenalina urinária. Resultados diferentes dos observados nos voluntários normais desse estudo, se considerar que a noradrenalina urinária está refletindo os valores de noradrenalina plasmática no estudo citado⁸⁵. Outro aspecto a ser considerado é que no estudo de Cruciani et al.. a infusão de ILH foi durante 48 horas, não de três horas.

Os resultados obtidos pela infusão de ILH por Stojiljkovic et al.⁵⁷, utilizando-se da mesma técnica usada neste estudo, foram semelhantes aos nossos em relação ao aumento na PA. Porém, a população estudada foi de indivíduos resistentes à insulina. O fato é que o real mecanismo para o aumento na PA resultante da infusão de ILH não está muito claro. Como mencionado anteriormente, a ativação simpática parece ter participação importante nesse aumento da PA.

Outra possibilidade para explicar o efeito da infusão de ILH na PA é a de que os AGL tenham participação na formação ou na atividade da NOs,

assim, podendo interferir na vasodilatação endotelial dependente. Utilizando-se da mesma técnica de infusão de ILH deste estudo, Haastrup avaliou as respostas reflexas com estímulo de fenilefrina endovenosa e concluiu que o aumento na PA após a infusão possa estar relacionado à exacerbação da resposta do receptor α -adrenérgico⁶⁶. As afirmações acima estão de acordo com os achados na resposta da PA deste trabalho. Nesse sentido, indivíduos com comprometimento parassimpático e predomínio da atividade simpática, teriam comportamentos inversos, como o aumento dos valores de noradrenalina plasmática, assim como encontrado no grupo Ch. Em protocolos experimentais realizados por Grekin et al., o aumento plasmático de AGL em ratos resultou no estímulo da atividade simpática⁵⁹.

Com relação à análise espectral, que dá idéia do balanço autonômico, encontramos uma diminuição do componente de alta frequência (HF) nos dois grupos, de maneira mais evidente no grupo Ch, o que pode refletir a maior atividade simpática relativamente freqüente nos pacientes com a doença de Chagas. Após a infusão de ILH, ocorre o aumento da atividade simpática, por outro lado, ocorre diminuição da resposta parassimpática (vagal) nos dois grupos, com maior evidência no grupo Ch. O prejuízo na relação LF/HF que os pacientes chagásicos apresentam, foi avaliado por Miziara et al.⁸⁶ na situação basal e os resultados foram semelhantes aos que encontramos nesse estudo. Conforme já observado em revisão prévia, a elevação dos ácidos graxos plasmáticos em humanos também piora a sensibilidade baroreflexa, enquanto ocorre o aumento do controle simpático e piora do controle do parassimpático da variabilidade da frequência

cardíaca. Fato preocupante, uma vez que menor variabilidade da frequência cardíaca está associada com maior taxa de mortalidade⁸⁷.

Paolisso et al.⁵³, também realizou dosagens bioquímicas e a análise espectral em indivíduos saudáveis e encontrou aumento de glicose, insulina, AGL e noradrenalina. Achados semelhantes foram encontrados no nosso estudo nos dois grupos estudados. Sugerindo que a elevação plasmática de AGL deve afetar o sistema cardiovascular através da ativação do SNS. Nesse sentido, o grupo Ch apresenta maior chance de apresentar alterações de condução pela menor atividade parassimpática demonstrada pela análise espectral nesse grupo em condições basais.

Com relação às avaliações no baroreflexo observamos uma diminuição, um prejuízo na variabilidade mecânica, no ajuste momento a momento que os baroreceptores deveriam apresentar. Em estudo realizado por Gadegbeku et al.^{88, 89}, voluntários normais e obesos hiperlipidêmicos foram submetidos à hiperlipidemia aguda com a infusão de ILH durante 1 hora com avaliação do baroreflexo pela infusão de fenilefrina. Os resultados encontrados mostraram um aumento na PA, FC, triglicérides e AGL. O baroreflexo estava diminuído nos obesos mesmo em condições basais e pioraram após a hiperlipidemia aguda. O mesmo grupo estudou também o mecanismo lipídico envolvido no aumento da sensibilidade dos receptores α adrenérgico na hipertensão pelo estímulo com fenilefrina. Durante a infusão de ILH foi feita e avaliação baroreflexa com a infusão de fenilefrina e mostraram que em pacientes hipertensos, o mecanismo primário para

estimar receptores α adrenérgicos está relacionado à hiperlipidemia aguda, que tem relação com a diminuição da atividade baroreflexa.

6 SUMÁRIO

Os dados deste estudo sugerem que pacientes chagásicos, sem insuficiência cardíaca, quando comparados a voluntários normais apresentam:

1. Maior nível de noradrenalina plasmática em condições basais.
2. Variação dos níveis de glicose sanguínea semelhantes após injeção de *bolus* de insulina no TTI.
3. Valores na PA e na FC sem alteração significativa após injeção de *bolus* de insulina
4. Menor resposta do SNS (noradrenalina) à injeção de *bolus* de insulina durante o TTI.
5. Maior atividade simpática, em condições basais, avaliada pela noradrenalina e pelo componente de baixa frequência (LF) na análise espectral, e maior resposta do simpático após a infusão de ILH.
6. Pior sensibilidade baroreflexa no basal e após a infusão de ILH.

CONCLUSÃO

Pacientes portadores da doença de Chagas, sem insuficiência cardíaca, quando comparados com controles normais, apresentam maior atividade simpática em condições basais, maior resposta do simpático à injeção de insulina (*bolus*) e pior sensibilidade baroreflexa em condições basais que aparentemente agravou-se com a infusão de Intralipid® e heparina, caracterizando, uma vez mais, a disautonomia por meio de uma técnica nunca utilizada antes nesse grupo de pacientes.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marin Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol.* Mar 1999;72(3):247-280.
2. Higuchi ML. Cardiopatia Chagásica Humana - Aspectos Anátomo - Patológicos e Patogenia. *Fundação Oswaldo Cruz.* Available at: www.fiocruz.br.
3. Moreno AMH, Souza AS, Filho GA, Trindade JCB, Roy LO, Brasil PEA, Escada ROS, Xavier SS. Doença de Chagas. Available at: <http://www.ipecc.fiocruz.br/pepes/dc/dc.html>.
4. Köberle F. Patogenia da moléstia de Chagas. Estudo dos órgãos musculares ocos. *Rev Goiana Med.* 1957;3:155.
5. Köberle F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas disease. *Gut.* 1963;4:399-405.
6. Köberle F. Chagas'disease and Chagas'syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol.* 1968;6:63-116.
7. SVSMS. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* Vol 38; 2005.
8. Ussui CA, Silva RA. Doença de Chagas. Available at: <http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/index.htm>.
9. Dias JC, Loyola CC, Brener S. Chagas' disease in Minas Gerais: current status and perspectives. *Rev Bras Malariol Doencas Trop.* 1985;37:7-28.
10. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation.* Dec 1956;14(6):1035-1060.
11. Dias JC. Socio-cultural and economic aspects of the spread and control of human Chagas disease. *Ann Soc Belg Med Trop.* 1985;65 Suppl 1:119-126.
12. Oliveira FAS, Bicalho GVC, Filho LDS, Silva MJ, Filho ZCG. Epidemiological characteristics of patients with Chagas Disease. *Rev Bras Med Fam e Com.* Vol 6; 2006:107-113.
13. Oliveira Fea. Características epidemiológicas dos pacientes com Doença de Chagas. *Rev Bras Med Fam e Com.* 2006;2:107-113.

14. Diament J, de Paula e Silva P, Forti N, Giannini SD. Study of plasma free fatty acid liberation during fasting and after noradrenaline infusion in chronic Chagas' disease. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. Sep 1971;26(5):179-194.
15. Consolim-Colombo FM, Filho JA, Lopes HF, Sobrinho CR, Otto ME, Riccio GM, Mady C, Krieger EM. Decreased cardiopulmonary baroreflex sensitivity in Chagas' heart disease. *Hypertension*. Dec 2000;36(6):1035-1039.
16. Soares Barreto-Filho JA, Consolim-Colombo FM, Ferreira Lopes H, Martins Sobrinho CR, Guerra-Riccio GM, Krieger EM. Dysregulation of peripheral and central chemoreflex responses in Chagas' heart disease patients without heart failure. *Circulation*. Oct 9 2001;104(15):1792-1798.
17. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens*. Jun 2001;14(6 Pt 2):116S-125S.
18. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep*. Jun 2003;5(3):247-254.
19. O'Shaughnessy IM, Myers TJ, Stepniakowski K, Nazzaro P, Kelly TM, Hoffmann RG, Egan BM, Kissebah AH. Glucose metabolism in abdominally obese hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension*. Jul 1995;26(1):186-192.
20. dos Santos VM, Teixeira Vde P, da Cunha DF, da Cunha SF, Monteiro JP, dos Santos JA, dos Santos TA, dos Santos LA. [Pancreatic anatomopathologic changes in chronic chagasic women. Preliminary data]. *Arq Gastroenterol*. Jul-Sep 1999;36(3):127-132.
21. Santos VM, Cunha SF, Teixeira Vde P, Monteiro JP, Santos JA, Santos TA, Santos LA, Cunha DF. Frequency of diabetes mellitus and hyperglycemia in chagasic and non-chagasic women. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Sep-Oct 1999;32(5):489-496.

22. dos Santos VM, da Cunha SF, Teixeira Vde P, Monteiro JP, dos Santos JA, dos Santos TA, dos Santos LA, da Cunha DF. [Frequency of diabetes mellitus and hyperglycemia in chagasic and non-chagasic women]. *Rev Soc Bras Med Trop*. Sep-Oct 1999;32(5):489-496.
23. Corbett CE, Scremin LH, Lombardi RA, Gama-Rodrigues JJ, Okumura M. Pancreatic lesions in acute experimental Chagas' disease. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. Mar-Apr 2002;57(2):63-66.
24. Reis LC, Vichi FL, Preto R. Studies on the Metabolism of Carbohydrates in Chagas' Disease. II. The Glucagon Test. *Rev Assoc Med Bras*. Feb 1965;11:61-65.
25. Vieira CB, Meneghelli UG. Peculiarities of insulin hypoglycemia in the chronic stage of Chagas' disease. I. Clinical study. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. May-Jun 1970;12(3):175-178.
26. Guariento ME, Olga E, Muscelli A, Gontijo JA. Chronotropic and blood pressure response to oral glucose load in Chagas' disease. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. Jul-Sep 1994;112(3):602-606.
27. Guariento ME, Orosz JE, Gontijo JA. Clinical relationship between Chagas' disease and primary arterial hypertension at an outpatient referral service. *Arq Bras Cardiol*. Jun 1998;70(6):431-434.
28. Marin-Neto JA. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. *International journal of cardiology*. Sep 30 1998;66(2):129-131.
29. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest*. Jun 1991;87(6):2246-2252.
30. Davda RK, Stepniakowski KT, Lu G, Ullian ME, Goodfriend TL, Egan BM. Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism. *Hypertension*. Nov 1995;26(5):764-770.

31. Rocchini AP, Mao HZ, Babu K, Marker P, Rocchini AJ. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. *Hypertension*. Jan 1999;33(1 Pt 2):548-553.
32. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J*. Jun 1998;19 Suppl F:F14-18.
33. Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjendahl P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia*. Sep 1992;35(9):873-879.
34. Santos VM, P. TV, Cunha DF, Cunha SF, Monteiro JP, Santos JA, Santos TA, Santos LA. Pancreatic anatomopathologic changes in chronic chagasic women. Preliminary data. *Arquivos de gastroenterologia*. Jul-Sep 1999;36(3):127-132.
35. Jacobsson B, Smith U. Effect of cell size on lipolysis and antilipolytic action of insulin in human fat cells. *J Lipid Res*. Sep 1972;13(5):651-656.
36. Engel F, White JE. some hormonal influence on fat mobilization from adipose tissue. *Am J Clin Nutr*. 1960;8:691.
37. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*. Mar 1981;30(3):219-225.
38. Facchini FS, Stoohs RA, Reaven GM. Enhanced sympathetic nervous system activity. The linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia, and heart rate. *Am J Hypertens*. Oct 1996;9(10 Pt 1):1013-1017.
39. Iosa DJ, Caeiro T, Palmero H. Abnormal hyperventilation test in chronic Chagas' disease. *J Auton Nerv Syst*. May 1980;2(1):87-92.
40. Soato GG, Vichi FL, Netto AR, Machado RR, De Souza Carvalho D. [Incidence of arterial hypertension in groups of patients with and without Chagas' disease in the population of a general hospital]. *Rev Paul Med*. Nov-Dec 1974;84(5-6):121-123.

41. Guariento ME, et al. Interação Clínica entre Moléstia de Chagas e Hipertensão Arterial Primária em um Serviço de Referência Ambulatorial. *Arq Bras Cardiol.* 1998;70(6):431-434.
42. Egan BM, Hennes MM, Stepniakowski KT, O'Shaughnessy IM, Kissebah AH, Goodfriend TL. Obesity hypertension is related more to insulin's fatty acid than glucose action. *Hypertension.* Mar 1996;27(3 Pt 2):723-728.
43. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet.* Feb 16 1991;337(8738):382-386.
44. Jeanrenaud B. Dynamic aspects of adipose tissue metabolism: a review. *Metabolism.* Jul 1961;10:535-581.
45. Goodner CJ, Tustison WA. Autonomic Mediation of the Effect of Raised Arterial Glucose Upon Free Fatty Acids. *Science.* Nov 6 1964;146:770-772.
46. Alexander G, Mills SC, Scott TW. Changes in plasma glucose, lactate and free fatty acids in lambs during summit metabolism and treatment with catecholamines. *J Physiol.* Sep 1968;198(2):277-289.
47. Bellet S, Kershbaum A, Finck EM. Response of free fatty acids to coffee and caffeine. *Metabolism: clinical and experimental.* Aug 1968;17(8):702-707.
48. Bogdonoff MD. The relationship of central nervous system activity to lipid metabolism. *Archives of internal medicine.* Apr 1960;105:505-509.
49. Dole VP. A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. *J Clin Invest.* Feb 1956;35(2):150-154.
50. Hamlin JT, 3rd, Hickler RB, Hoskins RG. Free fatty acid mobilization by neuroadrenergic stimulation in man. *J Clin Invest.* Apr 1960;39:606-609.
51. Havel RJ, Carlson LA. Serum lipoproteins, cholesterol and triglycerides in coronary heart disease. *Metabolism: clinical and experimental.* Feb 1962;11:195-197.

52. Giannini SD. Editorial: Metabolic aspects of Chagas' disease. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. Aug 1975;30(4 Suppl):239-240.
53. Paolisso G, Manzella D, Rizzo MR, Ragno E, Barbieri M, Varricchio G, Varricchio M. Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. Sep 2000;72(3):723-730.
54. Bulow J, Madsen J, Hojgaard L. Reversibility of the effects on local circulation of high lipid concentrations in blood. *Scand J Clin Lab Invest*. May 1990;50(3):291-296.
55. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty acids enhance vascular alpha-adrenergic sensitivity. *Hypertension*. Apr 1995;25(4 Pt 2):774-778.
56. Kelly RA, O'Hara DS, Mitch WE, Smith TW. Identification of NaK-ATPase inhibitors in human plasma as nonesterified fatty acids and lysophospholipids. *J Biol Chem*. Sep 5 1986;261(25):11704-11711.
57. Stojiljkovic MP, Zhang D, Lopes HF, Lee CG, Goodfriend TL, Egan BM. Hemodynamic effects of lipids in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Jun 2001;280(6):R1674-1679.
58. Lopes HF, Stojiljkovic MP, Zhang D, Goodfriend TL, Egan BM. The pressor response to acute hyperlipidemia is enhanced in lean normotensive offspring of hypertensive parents. *Am J Hypertens*. Oct 2001;14(10):1032-1037.
59. Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension*. Jul 1995;26(1):193-198.
60. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest*. Sep 1 1997;100(5):1230-1239.
61. Ferreira AW, Belem ZR, Moura ME, Camargo ME. Standardization of serological tests for Chagas disease: an immunoenzymatic test for

- blood donors triage. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. Mar-Apr 1991;33(2):123-128.
62. Dale O, Salo M. The Helsinki Declaration, research guidelines and regulations: present and future editorial aspects. *Acta Anaesthesiol Scand*. Aug 1996;40(7):771-772.
63. Geloneze B, Tambascia MA. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. Apr 2006;50(2):208-215.
64. Lopes HF, Morrow JD, Stojiljkovic MP, Goodfriend TL, Egan BM. Acute hyperlipidemia increases oxidative stress more in African Americans than in white Americans. *Am J Hypertens*. May 2003;16(5 Pt 1):331-336.
65. Gadegbeku CA, Shrayyef MZ, LaPorte FB, Egan BM. Lipids enhance alpha1-adrenoceptor pressor sensitivity in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. Sep 2004;44(3):446-454.
66. Haastrup AT, Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Intralipid enhances alpha1-adrenergic receptor mediated pressor sensitivity. *Hypertension*. Oct 1998;32(4):693-698.
67. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinic use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J*. 1996;17:354-381.
68. Finometer. FMS, Finapres Medical System BV. copyright FMS. CE 0344. 2003.
69. Elvan-Taspinar A, Uiterkamp LA, Sikkema JM, Bots ML, Koomans HA, Bruinse HW, Franx A. Validation and use of the Finometer for blood pressure measurement in normal, hypertensive and pre-eclamptic pregnancy. *Journal of hypertension*. Nov 2003;21(11):2053-2060.
70. Kawaguchi LY, et al. Caracterização da variabilidade de frequência cardíaca e sensibilidade do baroreflexo em indivíduos sedentários do sexo masculino. *Rev Bras Med Esporte*. Vol 13; 2007:231-236.

71. York GW, Welch TB, Wright CH. Teaching real-time ultrasonic imaging with a 4-channel sonar array, TI C6711 DSK and MATLAB. *Biomedical sciences instrumentation*. 2005;41:370-375.
72. Oliveira LC, 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*. Nov 1993;26(11):1187-1190.
73. Guariento ME, Saad MJ, Muscelli EO, Gontijo JA. Heterogenous insulin response to an oral glucose load by patients with the indeterminate clinical form of Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res*. May 1993;26(5):491-495.
74. Neves MM. Insulin secretion in alcoholics with chagasic infection. *Rev Bras Pat Clín*. 1987;23(5):127;130.
75. Gutian GM, Kawaguchi LY, de Almeida Fagundes A, Russo AK, Monteiro ES, Monteiro A, de Paula AR, Ribeiro W, Osorio RA. Heart rate variability analysis in revascularized individuals submitted to an anaerobic potency test. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2007;7(4):225-234.
76. Cannon WB. The Argument for Chemical Mediation of Nerve Impulses. *Science (New York, N.Y.* Dec 8 1939;90(2345):521-527.
77. Esler M, Eisenhofer G, Chin J, Jennings G, Meredith I, Cox H, Lambert G, Thompson J, Dart A. Is adrenaline released by sympathetic nerves in man? *Clin Auton Res*. Jun 1991;1(2):103-108.
78. Esler M, Eisenhofer G, Dart A, Chin J, Cox H, Lambert G, Jennings G. Adrenaline release by the human heart. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. Feb 1991;18(2):67-70.
79. Junqueira LF. *Doenças do Coração: Tratamento e Reabilitação* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998.
80. De Angelis K, et al. Sistema Nervoso Autônomo e Doença Cardiovascular. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*. 2004;3:1-7.

81. Friedberg SJ, Klein RF, Trout DL, Bogdonoff MD, Estes EH, Jr. The incorporation of plasma free fatty acids into plasma triglycerides in man. *J Clin Invest.* Oct 1961;40:1846-1855.
82. Stepniakowski KT, Sallee FR, Goodfriend TL, Zhang Z, Egan BM. Fatty acids enhance neurovascular reflex responses by effects on alpha 1-adrenoceptors. *Am J Physiol.* Jun 1996;270(6 Pt 2):R1340-1346.
83. Stojiljkovic MP, Lopes HF, Zhang D, Morrow JD, Goodfriend TL, Egan BM. Increasing plasma fatty acids elevates F2-isoprostanes in humans: implications for the cardiovascular risk factor cluster. *Journal of hypertension.* Jun 2002;20(6):1215-1221.
84. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest.* Mar 1980;65(3):717-721.
85. Magnan C, Cruciani C, Clement L, Adnot P, Vincent M, Kergoat M, Girard A, Elghozi JL, Velho G, Beressi N, Bresson JL, Ktorza A. Glucose-induced insulin hypersecretion in lipid-infused healthy subjects is associated with a decrease in plasma norepinephrine concentration and urinary excretion. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 2001;86(10):4901-4907.
86. Miziara AN, Molina RJ, Ferreira BD, Barbosa CJ, Dias da Silva VJ, Prata A, Correia D. Cardiac autonomic modulation in hypertensive patients with Chagas' disease. *Acta Trop.* Feb 2006;97(2):188-195.
87. Lopes HF, Egan BM. Autonomic dysregulation and the metabolic syndrome: pathologic partners in an emerging global pandemic. *Arq Bras Cardiol.* Oct 2006;87(4):538-547.
88. Gadegbeku CA, Shrayyef MZ, Taylor TP, Egan BM. Mechanism of lipid enhancement of alpha1-adrenoceptor pressor sensitivity in hypertension. *Journal of hypertension.* Jul 2006;24(7):1383-1389.
89. Gadegbeku CA, Dhandayuthapani A, Sadler ZE, Egan BM. Raising lipids acutely reduces baroreflex sensitivity. *Am J Hypertens.* Jun 2002;15(6):479-485.

ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO
 PACIENTE:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD
 (.....).....

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
 (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Sensibilidade à Insulina e Resposta Hemodinâmica à Infusão de Intralipid® em Pacientes Chagásicos sem Insuficiência Cardíaca (Modelo de Disautonomia).

1. PESQUISADOR: Claudia Cristina Soares da Silva / Heno Ferreira Lopes

CARGO/FUNÇÃO: Enfermeira/médico .. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CorenSP:77382/51 966

UNIDADE DO HCFMUSP: Enfermeira UTI Neonatal-InCor / Médico Assistente - Unidade de Hipertensão - InCor.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	<input type="checkbox"/>	RISCO MÍNIMO	X	RISCO
MÉDIO	<input type="checkbox"/>			
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

[Termo de consentimento livre e esclarecido \(vide texto anexo II\).](#)

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

[Sensibilidade à Insulina e Resposta Hemodinâmica à Infusão de Intralipid® em Pacientes Chagásicos sem Insuficiência Cardíaca (Modelo de Disautonomia)]

a) Introdução e Objetivo

A sobrecarga de glicose (açúcar) aumenta a produção de insulina e pode resultar no aumento da pressão arterial e frequência cardíaca em quem não tem a doença de Chagas. Além da sobrecarga de glicose, a injeção de insulina na veia é um método para avaliar alterações do metabolismo da glicose. A infusão de Intralipid® (emulsão de lípidos usada para alimentação através da veia), é também uma forma de avaliar alterações no metabolismo da glicose. A infusão dessa emulsão também resulta em aumento da pressão arterial e frequência cardíaca. O objetivo desse estudo é avaliar a resposta da glicose sanguínea à infusão de insulina na veia e avaliar a resposta da pressão arterial e frequência cardíaca à infusão de Intralipid® em portadores da doença de Chagas e voluntários saudáveis

b) Procedimentos

Se você concordar em participar do estudo o seguinte vai acontecer:

- 1) Em primeiro lugar, uma história médica (consulta) e exame físico serão realizados. Para participar desse estudo você deve ser saudável ou sabidamente portador da doença de Chagas e ter função cardíaca normal no ecocardiograma. Além disso, realizará exames para afastar alguns tipos de doenças para participar do estudo.
- 2) Você não deverá fazer uso de qualquer tipo de medicação anti-inflamatória pelo menos 1 semana antes de começar o estudo. Este tipo de medicação pode afetar a sua pressão arterial e interferir nos resultados dos testes que serão realizados.
- 3) Em duas ocasiões você deverá comparecer ao Laboratório da Unidade de Hipertensão do InCor para realizar os testes. Na visita 2, uma veia será puncionada para a coleta de sangue e a injeção de insulina. Na visita 3, uma veia será puncionada novamente para coleta de sangue, a sua pressão arterial será medida com aparelho de pressão convencional. Dois manguitos semelhantes aos usados

para medir a pressão arterial serão colocados no seu braço para medir o fluxo de sangue no local.

- 4) No total coletaremos aproximadamente 80 mL de sangue (menos que meio copo) para testes laboratoriais.

c) Duração do Estudo

A duração do estudo será de ~3 semanas. Durante esse período você deverá vir ao hospital 3 vezes. Sendo que na *visita 1* serão realizados: assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, exame médico e coleta de amostras de sangue. Caso você preencha os critérios para ser incluído no estudo, a *visita 2* será para medir a pressão arterial e frequência cardíaca, coleta de sangue para exames e realizar o teste de tolerância a insulina. Na *visita 3* será colhido sangue para exames laboratoriais e também realizado teste para medida de fluxo no antebraço.

d) Riscos e Desconfortos

Medidas de pressão arterial: serão realizadas com aparelhos de coluna de mercúrio como se faz habitualmente em consultórios médicos e não oferece nenhum risco à sua saúde.

Punção venosa: a sua veia será puncionada pelo menos 3 vezes durante o estudo. A punção venosa pode resultar em pequenos hematomas (pequenas manchas roxas na pele) que desaparecem espontaneamente após 1 semana.

Teste de Tolerância a Insulina: durante este teste um “bolus” (dose única) de insulina será injetado na sua veia e você poderá apresentar sintomas tais como sudorese, tremores e escurecimento visual. Esses sintomas são decorrentes da queda do nível de glicose no sangue. Caso você sinta algum desses sintomas receberá uma injeção de glicose na veia imediatamente e os mesmos desaparecerão. Esse tipo de teste é realizado em diversos centros no mundo sem apresentar maiores complicações.

Pletismografia: durante esse exame 2 manguitos (o mesmo usado para medir pressão) serão colocados no seu braço e algumas vezes 1 destes manguitos será inflado com alta pressão para registrar o fluxo de sangue do seu braço.

e) Benefícios

A longo prazo espera-se que a informação resultante desse estudo ajude os pesquisadores a entender melhor os mecanismos envolvidos no metabolismo da glicose sangüínea nos pacientes portadores da doença de Chagas. Os resultados também poderão contribuir para a melhor compreensão dos efeitos das gorduras (ácidos graxos não esterificados) na circulação sangüínea.

f) Custos

Você não pagará nenhum dos procedimentos realizados no estudo (consulta médica, exames laboratoriais).

g) Compensação

Esse estudo depende de participação voluntária, portanto, você não receberá nenhuma compensação pela participação.

São Paulo,de.....200....

Assinatura do voluntário/responsável:

Assinatura do médico responsável pelo estudo:

Testemunhas:

1) _____

2) _____