



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
E INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
MESTRADO EM CARDIOLOGIA E INFECÇÕES

CARLA CRISTIANE SANTOS SOARES

**MENSURAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE
PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP) EM
PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA
CRÔNICA ANTES E APÓS PROGRAMA DE
EXERCÍCIO FÍSICO. BNP É UM BOM MARCADOR
DE MELHOR TOLERÂNCIA À ATIVIDADE FÍSICA?**

RIO DE JANEIRO

2011

DISSERTAÇÃO MPCDI – IPEC CCS SOARES 2011

**MENSURAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE
PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP) EM
PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA
CRÔNICA ANTES E APÓS PROGRAMA DE
EXERCÍCIO FÍSICO. BNP É UM BOM MARCADOR
DE MELHOR TOLERÂNCIA À ATIVIDADE FÍSICA?**

CARLA CRISTIANE SANTOS SOARES

Dissertação apresentada ao curso de mestrado do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas e Instituto Nacional de Cardiologia como pré-requisito necessário à obtenção de grau de mestre em cardiologia e infecções.

Orientador: Dr. Bernardo Rangel Tura e Dr^a. Andréa Silvestre de Sousa

RIO DE JANEIRO

2011

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

S676

Soares, Carla Cristiane Santos.

Mensuração dos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético tipo B (BNP) em pacientes com Cardiopatia Chagásica crônica antes e após programa de exercício físico. BNP é um bom marcador de melhor tolerância à atividade física? / Carla Cristiane Santos Soares. – Rio de Janeiro, 2011.

xi, 32 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, Cardiologia e Infecção, 2011.
Inclui bibliografia

1. Cardiopatia Chagásica Crônica. 2. Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP). 3. Exercício. 4. Reabilitação Cardíaca. I. Título.

CDD 616.9363

CARLA CRISTIANE SANTOS SOARES

**MENSURAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE
PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP) EM
PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA
CRÔNICA ANTES E APÓS PROGRAMA DE
EXERCÍCIO FÍSICO. BNP É UM BOM MARCADOR
DE MELHOR TOLERÂNCIA À ATIVIDADE FÍSICA?**

Orientador (es): Dr. Bernardo Rangel Tura
Dra. Andréa Silvestre de Sousa

Aprovada em / / .

Dissertação apresentada no
Curso de Cardiologia e Infecção
do Instituto de Pesquisa Clínica
Evandro Chagas e Instituto
Nacioanal de Cardiologia para
obtenção do grau de mestre em
Cardiologia e Infecção

BANCA EXAMINADORA

Vitor Manoel Pereira de Azevedo (Presidente)

Doutor em Ciências Médicas
Instituto Nacional de Cardiologia

Andréa Rocha de Lorenzo

Doutora em Cardiologia
Instituto Nacional de Cardiologia

Arthur de Sá Ferreira

Doutor em Engenharia Biomédica
Centro Universitário Augusto Motta

Ana Carolina Gurgel Câmara (suplente)

Doutora em Enfermagem
Instituto Nacional de Cardiologia

Dedico esta vitória a DEUS que nunca me desampara. Dedico ainda aos anjos que ele enviou para minha vida, minha mãe e meu filho tão queridos e amados.

AGRADECIMENTOS

A DEUS que me permitiu vencer todos os obstáculos;

À minha mãe querida, pela presença incansável;

A toda minha família;

Ao meu filho tão amado e esperado, pelo amor verdadeiro;

À amiga Izabela Reis amiga que cuidou do meu bem mais precioso;

Às colegas de profissão, amigas do coração, Juliana Rega, Marina Coelho, Paloma Fialho e Cláudia Rosa;

Ao amigo Marcus Vinícius pela parceria;

Ao amigo Marcelo Goulart, pela ajuda e paciência;

Ao orientador Bernardo Tura pela ajuda fundamental, enorme carinho e respeito a nós dispensados;

À orientadora Andréa Silvestre pelas críticas construtivas, que renderam grande aprendizado;

À equipe do setor de reabilitação cardíaca do INC, em especial a Anilda do Vale e Rosângela Reis pelo profissionalismo e carinho;

Ao Dr. Ângelo Salgado, ecocardiografista, pela paciência, educação e carinho a mim dispensados;

À equipe médica do ambulatório de doença de Chagas da Fiocruz pela imensurável ajuda;

Ao Dr. Ademir Batista precursor do trabalho;

Ao Dr. Daniel Koppiler;

Ao Dr. Bráulio dos Santos pela grande atenção, carinho e paciência;

A todos os pacientes, tão dedicados e comprometidos com o tratamento, pelo carinho e atenção.

"Deus nos concede, a cada dia, uma página de vida nova no livro do tempo. Aquilo que colocarmos nela, corre por nossa conta."
Chico Xavier

Soares, CCS. **Mensuração dos Níveis Plasmático de Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP) em pacientes com cardiopatia chagásica crônica antes e após programa de exercícios físicos. BNP é um bom marcador de melhor tolerância à atividade física?** Rio de Janeiro, 2011. 38f. Dissertação [Mestrado em Doenças Infecciosas, Cardiologia e Infecção] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / Instituto Nacional de Cardiologia.

RESUMO

Fundamentos: A cardiopatia chagásica crônica (CCC) caracteriza-se por disfunção cardíaca em graus variáveis, evoluindo para insuficiência cardíaca (IC). Segue sendo a mais séria e frequente manifestação da fase crônica da doença, afetando entre 20 a 40% destes indivíduos. A IC de origem Chagásica ou outra etiologia apresentam seus níveis de BNP aumentados proporcionalmente à disfunção cardíaca. A reabilitação cardíaca, embora, já descrita como uma abordagem segura e benéfica aos pacientes com IC de origem principalmente isquêmicas, é pouco abordada na CCC. **Objetivo:** Avaliar a associação dos níveis de BNP, função cardíaca e a tolerância à atividade física em pacientes com CCC antes e após programa de exercício físico regular com duração de 6 meses. **Método:** Foram avaliados 21 pacientes com a doença de Chagas e alterações eletrocardiográficas que caracterizava CCC. Foram submetidos a um programa de exercícios que englobava 30 minutos de atividade aeróbica e 30 de atividade resistida, 3 vezes semanais durante 6 meses. Foi realizado ecocardiograma e colhidas amostras sanguíneas no início e no final do programa de exercício, assim como verificada a velocidade da esteira no início e no final de 6 meses. **Resultados:** Não foi observada associação dos níveis de BNP e função cardíaca após o período de exercícios, entretanto, a tolerância ao exercício apresentou melhora significativa ($p= 0,02681$). **Conclusão:** O BNP não é um bom marcador de melhor tolerância ao exercício.

Palavras chave: Cardiopatia Chagásica Crônica, Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP), Exercício e Reabilitação Cardíaca.

Soares, CCS. **Measurement of plasma B-type natriuretic peptide (BNP) in patients with chronic Chagas' disease before and after physical exercise program. Is BNP a good marker of better tolerance to physical activity?** Rio de Janeiro, 2011. 38f. Dissertation [Masters in Infectious Diseases and Cardiology and Infection] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / Instituto Nacional de Cardiologia

ABSTRACT

Chagasic Heart Disease (CHD) is characterized by cardiac dysfunction in several degrees, progressing to heart failure. It remains the most serious and frequent manifestation of chronic disease, affecting between 20 and 40% of these individuals. The heart failure (HF) of Chagasic origin or other etiology present their BNP levels increased in proportion to cardiac dysfunction. Although, cardiac rehabilitation, once described as a safe and beneficial to patients with HF, mainly ischemic origin, is rarely addressed in the CHD. Objective: To evaluate the association of BNP levels, cardiac function and tolerance to physical activity in patients with CHD before and after regular exercise program. Material and Methods: We studied patients with Chagas disease, and electrocardiographic changes that characterized CHD. Underwent an exercise program that included 30 minutes of aerobic activity and 30 resisted activity, 3 times weekly for 24 weeks. Echocardiography was performed and blood samples taken before and after the exercise program, and checked the speed of the treadmill at the beginning and the end of 24 weeks. Results: There was no association of BNP levels and cardiac function after the exercise period, however, exercise tolerance showed significant improvement ($p = 0.02681$). Conclusion: There was improvement of regular exercise tolerance without reduction of levels of BNP.

Keywords: Chagasic Cardiomyopathy, Exercise, Brain Natriuretic Peptide (BNP) e Cardiac Rehabilitation.

LISTA DE ABREVIATURAS

BNP	Peptídeo Natriurético do tipo B ou Cerebral
DC	Doença de Chagas
CCC	Cardiopatia Chagásica Crônica
CHD	Chagasic Heart Disease
AE	Átrio Esquerdo
NYHA	New York Heart Association
FE	Fração de Ejeção
CP	Capacidade Funcional
IC	Insuficiência Cardíaca
RC	Reabilitação Cardíaca
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FUNDACOR	Fundação Pró-Coração
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
IMC	Índice de Massa Corporal
TCLE	Tremo de Consentimento Livre e Esclarecido
OMS	Organização Mundial de Saúde
AIT	Ataque Isquêmico Transitório

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	ARTIGO	2
2.1	SITUAÇÃO DO ARTIGO	2
2.2	REFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	2
2.3	ARTIGO SUBMETIDO	7
	Resumo	7
	Abstract	8
	Introdução	9
	Métodos	11
	Análise Estatística	13
	Aspectos Éticos	14
	Resultados	14
	Discussão	20
	Conclusão	25
3	CONCLUSÕES GERAIS	26
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
	ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	29
	ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa do INC	30
	ANEXO C - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa do IPEC	31

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), descoberta em 1909 por Carlos Chagas, vem apresentando declínio do número de pessoas infectadas. Nos anos 90 era de 16-18 milhões e atualmente é de 8-10 milhões ⁽¹⁾. Embora se observe um declínio em sua incidência devido à melhoria das condições habitacionais e maior controle das formas de transmissão, permanece como um sério problema de saúde pública na América Latina. Desta população, cerca de 30% evoluem com cardiopatia Chagásica crônica (CCC) e 5-10% apresentam a forma digestiva da doença ou ambas ⁽²⁾.

A insuficiência cardíaca (IC), conseqüência grave e de pior prognóstico da CCC ⁽³⁾, apresenta níveis altos de Peptídeo Natriurético Cerebral ou Peptídeo Natriurético do tipo B (BNP) ⁽⁴⁾. O BNP é um peptídeo hormonalmente ativo, secretado pelos ventrículos, e suas concentrações plasmáticas aumentam de acordo com a gravidade da IC ⁽⁵⁾. O BNP é um parâmetro que auxilia no diagnóstico e monitoramento terapêutico em pacientes com IC ⁽⁶⁾.

Não obstante, o treinamento físico é, atualmente, reconhecido como uma intervenção segura ^(7,8) que reduz os sintomas da insuficiência cardíaca (IC, como dispnéia e fadiga, através das modificações cardiovasculares e músculo-esquelético ⁽⁹⁾. Favorece o aumento da perfusão tecidual, através da melhora da disfunção endotelial, e aumenta o consumo de oxigênio de pico, favorecendo a melhora da capacidade oxidativa muscular ^(10,11). O exercício viabiliza, ainda, a redução do tônus adrenérgico e aumento do vagal, melhora a qualidade de vida e atenua os efeitos remodeladores da IC ^(8,12).

Portanto, o presente estudo tem por objetivo mensurar o BNP plasmático em pacientes com CCC, antes e após um programa de atividade física regular e supervisionada, e assim correlacionar tais valores as possíveis mudanças na função cardíaca e tolerância ao exercício, decorrentes da atividade física.

2. ARTIGO

O objetivo da dissertação foi avaliar a associação dos níveis de peptídeo natriurético do tipo B ou cerebral (BNP) com a função cardíaca e tolerância ao exercício em pacientes com CCC antes e após 24 semanas de exercício físico regular, supervisionado.

Foram submetidos 21 pacientes ao programa de exercício para verificar possível associação dos resultados.

2.1. SITUAÇÃO DO ARTIGO

O artigo foi submetido à apreciação Revista Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.

2.2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arad M, et al. 2007. Exercise training in advanced heart failure patients: Discordance between improved exercise tolerance and unchanged NT-proBNP levels. *Inter J Cardiol*, doi:10.1016/j.ijcard.2007.05.005.

Bob A 2003. *Alongue-se*, 23 ed, Ed. Sumus, São Paulo, 222 pp.

Brum PC, Forjaz CLM, Tinnuci T, Negrão CE 2004. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Rev Paul Educ Fis, São Paulo*; 18: 21-31.

Conraads VM, Beckers P, Vaes J, Martin M, Hoof VV, DE Maeyer C, Possemiers N, Wuyts FL, Vrints CJ 2004. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 25: 1797-805.

- Consenso Brasileiro em Doença de Chagas 2005. *Rev Soc Bras Med Trop*; vol. 38, supl. III.
- Coats AJ, Adamopoulos S, Radaeli A, et al 1992. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. *Circulation*; 85:2119-31.
- Costa RVC, Carreira MAMQ 2007. *Ergometria: ergoespirometria, cintilografia e ecocardiografia de esforço*, Atheneu, São Paulo, 191 pp.
- Daniels LB, Maisel AS 2007. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol*; 25(50): 2357-68.
- Dias JC, Prata A, Correia D 2008. Problems and perspectives for Chagas disease control: in search of a realistic analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*; 41:193-6.
- Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Tavazzi L, for the ELVD-CHF Study Group 2003. Antiremodeling Effect of Long-Term Exercise Training in Patients with Stable Chronic Heart Failure. *Circulation*; 108: 554-9.
- Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J 2003. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol New York*; 42:861-8.
- González-González AI, Lobos-Bejarano Jm, Horrillo-García C, Castellanos-Moroto J, Díaz-Sánchez S, Castellanos-Rodríguez A, Carrasco-Martinez JL, Tabeada-Tabeada M y Miraflores-Carpio JL 2005. Péptido cerebral natriurético en atención primaria: valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. *Aten Primaria*; 36(9): 510-4.
- de Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, Mecfadden E, Bauters C 2004. B-type Natriuretic Peptide and Peak Exercise Oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*; 43(9):1584-9.

- Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kubler W, Schuler G 1995. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 25: 1239-49.
- Krüger Stefan, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U 2002. Brain Natriuretic Peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *Inter J Cardiol*; 40(4): 718-22.
- de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH 2003. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*; 362:-316-22.
- Lima MMO, Rocha MOC, Nunes MCP, Sousa Lidiane, Costa HS, Alencar MCN, Britto RR, Ribeiro ALP 2010. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 12: 866-73.
- Mady C, Cardoso RH, Barreto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pilleggi F 1994. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas's cardiomyopathy. *Circulation*; 90: 3098-102.
- Mady C, Ianni BM, Arteaga E., Selemi VMC, Silva PRS, Cardoso RHA, Ballas D 1997. Capacidade funcional máxima e função diastólica em portadores de cardiopatia Chagásica sem insuficiência cardíaca congestiva. *Arq Bras Cardiol*; 69(4): 237-241.
- Marín-Neto JA, Rassi A Jr 2009. Update on Chagas Heart Disease on the First Centennial of Its Discovery. *Rev Esp Cardiol*; 62(11):1211-6.
- McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al 2002. B-Type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure analysis from Breathing Not Properly BNP multinational study. *Circulation*; 106:416-22.

- McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, McCartney N, Humen D, Montague T, et al 2002. Effects of exercise training in patients with heart failure: the exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J*; 144: 23-30.
- de Melo RB, de Oliveira GB, Victor EG 2005. Determinação do Peptídeo Natriurético Cerebral humano em portadores da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*; 84(2): 137-40.
- de Oca MM, Torres SH, Loyo JG, Vasquez F, Hernández N, Anchustegui B, Puigbó JJ 2004. Exercise performance and skeletal muscles in patients with advanced Chagas disease. *Chest*; 125(4):1306-14.
- O'Connor CM, Wellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al 2009. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA*; 301(14): 1439-50.
- Passino C, Severino S, Polleti R, Piepoli MF, Mammini C, Clerico A, Gabutti A, Nassi Guido, Emdin M 2006. Aerobic training decreases B-type Natriuretic Peptide Expression and Adrenergic Activation in patients with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 47:1835-9.
- Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ 1996. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in the patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation* 93: 940-52.
- Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative 2004. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*; 328(7433):189.
- Prata A 2001. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *The Lancet infectious diseases*; 1(2): 92-100.
- Rassi A Jr, Rassi A, Little WC 2000. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol* 23: 883-889.

Ribeiro ALP, Teixeira MM, Reis AM, Talvani A, Perez AA, Barros MVL, Rocha MOC 2006. Brain Natriuretic Peptide based strategy to detect left ventricular dysfunction in Chagas disease: A comparison with the conventional approach. *Inter J Cardiol*; 109:34-40.

Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MUP, Reis SF, Nastrali L, Barreto ACP, Krieger EM, Negrão CE 2003. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol, New York* 42:854-60.

Smart NA, Steele M 2010. Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systematic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP expression in heart failure patients. *Inter of Cardiol* 140: 260-265.

Smith SC Jr, Allen J, Blair Sn, et al. 2006. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: update- endorsed by the national heart, lung and blood institute. *Circulation* 113: 2363-72.

Talvani A, Rocha MOC, Cogan J, Maewal P, de Lemos James, Ribeiro ALP, Teixeira MM 2004. Brain Natriuretic Peptide and left ventricular dysfunction in Chagasic Cardiomyopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 99(6): 645-9.

Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. 2004. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 116:382-92.

Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et el. 2007. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 115(24): 3086-94.

World Health Organ 2009; 87: 491-492.

2.3. ARTIGO SUBMETIDO

Título Resumido: Exercício, Cardiopatia Chagásica e BNP.

Título: Mensuração dos Níveis Plasmáticos de Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP) em pacientes com cardiopatia chagásica crônica antes e após programa de exercícios físicos. BNP é um bom marcador de melhor tolerância à atividade física?

Autores: Carla Cristiane Santos Soares, Juliana Rega de Oliveira, Bernardo Rangel Tura, Andréa Silvestre de Sousa, Claudia Rosa de Oliveira, Paloma Hargreaves Fialho, Marcus Vinicius Souza e Ademir Batista da Cunha.

Afiliação Institucional: Rua das Laranjeiras n.º374 CPE:22240-066.

Apoio financeiro: Recursos próprios.

RESUMO

Fundamentos: A cardiopatia chagásica crônica (CCC) caracteriza-se por disfunção cardíaca em graus variáveis, evoluindo muitas vezes para insuficiência cardíaca (IC). Segue sendo a mais séria e frequente manifestação da fase crônica da doença, afetando entre 20 e 40% destes indivíduos. Pacientes com IC de origem Chagásica ou outra etiologia apresentam seus níveis de BNP aumentados proporcionalmente à disfunção cardíaca.

A atividade física, embora, já descrita como uma abordagem segura e benéfica aos pacientes com IC de origem principalmente isquêmica, é pouco abordada na CCC.

Objetivo: Avaliar a associação dos níveis de BNP, função cardíaca e a tolerância à atividade física em pacientes com CCC antes e após programa de exercício físico regular.

Material e Método: Foram avaliados 21 pacientes com a doença de Chagas e alterações eletrocardiográficas que caracterizavam a CCC. Foram submetidos a um programa de exercícios que englobava 30 minutos de atividade aeróbica e 30 de atividade resistida, 3 vezes semanais durante 24 semanas. Foi realizado ecocardiograma e colhidas amostras sanguíneas de BNP antes e após o programa de exercício, assim como verificada a velocidade da esteira no início e ao final de 24 semanas.

Resultados: Não foi observada associação dos níveis de BNP e função cardíaca após o período de exercícios, entretanto, a tolerância ao exercício apresentou melhora significativa ($p= 0,02681$).

Conclusão: Houve melhora da tolerância ao exercício regular, sem haver redução dos níveis de BNP.

Palavras chave: Cardiopatia Chagásica Crônica, Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP), Exercício, Reabilitação Cardíaca.

ABSTRACT

Chagasic Heart Disease (CHD) is characterized by cardiac dysfunction in several degrees, progressing to heart failure (HF). It remains the most serious and frequent manifestation of chronic disease, affecting between 20 to 40% of these individuals. The HF through Chagasic origin or other etiology present their BNP levels increased in proportion to cardiac dysfunction.

Although cardiac rehabilitation, once described as a safe and beneficial to patients with HF, mainly ischemic origin, is rarely addressed in the CHD.

Objective: To evaluate the association of BNP levels, cardiac function and tolerance to physical activity in patients with CHD before and after regular exercise program.

Material and Methods: We studied patients with Chagas disease, and electrocardiographic changes that characterized CHD. Underwent an exercise program that included 30 minutes of aerobic activity and 30 resisted activity, 3 times weekly for 24 weeks. Echocardiography was performed and blood samples taken before and after the exercise program, and checked the speed of the treadmill at the beginning and the end of 24 weeks.

Results: There was no association of BNP levels and cardiac function after the exercise period, however, exercise tolerance showed significant improvement ($p = 0.02681$).

Conclusion: There was improvement on regular exercise tolerance without reduction of levels of BNP.

Key Words: Chagasic Heart Disease, Brain Natriuretic Peptide (BNP), Exercise, Cardiac Rehabilitation.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), descoberta em 1909 por Carlos Chagas, permanece como um sério problema de saúde pública na América Latina, onde ainda encontram-se entre 8 e 10 milhões de indivíduos infectados (Dias & Correia 2008), embora se observe nos últimos anos um declínio em sua incidência devido à melhoria das condições habitacionais e maior controle das formas de transmissão.

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) caracteriza-se por disfunção cardíaca em graus variáveis evoluindo para insuficiência cardíaca, taqui ou bradiarritmias e fenômenos tromboembólicos. O envolvimento cardíaco é a mais séria e frequente manifestação da fase crônica da doença, afetando entre 20 e 40% destes indivíduos, sendo a principal causa de morte entre 30 e 50 anos de idade, notadamente entre pacientes com insuficiência cardíaca (IC) (Mady et al.,1994; Rassi & Rassi,2000).

A IC, de etiologia Chagásica ou de outra etiologia, apresenta níveis elevados de BNP (Peptídeo Natriurético do tipo B) que é um peptídeo hormonalmente ativo, secretado pelos ventrículos, cuja função é proteger o sistema cardiovascular dos efeitos de uma sobrecarga volumétrica e pressórica (Talvani et al., 2004; Daniels & Maisel 2007). A secreção deste hormônio aumenta com a progressão da IC (de Lemos, 2003). Além disso, o BNP auxilia no diagnóstico, prognóstico e monitoramento terapêutico em pacientes com IC (McCullough et al., 2008).

Devido à escassez de ensaios clínicos voltados para esta etiologia, o tratamento clínico da CCC é baseado no tratamento de outras cardiopatias (Marin-Neto & Rassi, 2009), não obstante a subutilização de tratamentos coadjuvantes como a reabilitação cardíaca (RC).

A RC é, atualmente, reconhecida como uma intervenção que reduz os sintomas da IC, como dispnéia e fadiga, através de modificações cardiovasculares e músculo-esqueléticas (McKelvie et al., 2002). O treinamento físico, além de seguro (Giannuzzi et al., 2003; O'Connor et al., 2009), favorece o aumento da perfusão tecidual, através da melhora da disfunção endotelial, e aumenta o consumo de oxigênio de pico, melhorando a capacidade oxidativa muscular (Hambrecht et al., 1995; Piepoli et al., 1996). O exercício viabiliza ainda a redução do tônus adrenérgico e aumento do vagal, melhora a qualidade de vida e atenua os efeitos remodeladores da IC (Coats et al., 1992; Giannuzzi et al., 2003).

O presente estudo tem por objetivo avaliar a associação dos níveis plasmáticos de BNP em pacientes com CCC, antes e após um programa de atividade física regular e supervisionada, com a função cardíaca e a tolerância ao exercício.

MÉTODOS

Foram avaliados 48 indivíduos, destes 28 aceitaram participar do estudo prospectivo com intervenção. Dos 20 pacientes excluídos do protocolo de atividade física, 17 não tinham disponibilidade para ir três vezes por semana ao Instituto Nacional de Cardiologia, 1 apresentava problema ortopédico e 2 já praticavam atividade física.

Os pacientes foram admitidos no serviço de Reabilitação Cardíaca do INC, sendo submetidos ao mesmo protocolo de avaliação: exame clínico geral, teste de esforço cardiopulmonar, eletrocardiograma convencional e ecocardiograma com Doppler.

Foram incluídos homens ou mulheres com idade entre 18 e 75 anos, com duas técnicas sorológicas positivas para doença de Chagas dentre ELISA, hemaglutinação e imunofluorescência indireta e presença de anormalidades eletrocardiográficas sugestivas de comprometimento cardíaco, em indivíduo sintomático ou não (Consenso Brasileiro de doença de Chagas, 2005); não praticantes de atividade física e que concordaram em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídos pacientes com as seguintes doenças associadas: angina do peito, cujo teste de esforço tenha sido suspenso por evidências clínicas ou eletrocardiográficas de isquemia do miocárdio; disfunção tireoidiana clinicamente evidente; acometimento ortopédico que impossibilite a utilização de esteira ergométrica; câncer; hepatopatia; alcoolismo grave ou nefropatias crônicas.

Os pacientes participaram de um programa de exercícios durante 6 meses, acompanhados por fisioterapeutas, médicos e técnicos de enfermagem. Foram colhidas amostras de sangue, para mensurar os níveis plasmáticos de BNP (ARCHITECT BNP), antes e após 6 meses de atividade física. A capacidade física (CF) dos pacientes foi avaliada através da velocidade da esteira entre todas as sessões do primeiro e do sexto mês do programa, já

que a cada sessão muitos fatores podem influenciar no desempenho do paciente. A velocidade da esteira utilizada para avaliação da tolerância ao exercício foi determinada pela sensação subjetiva ao esforço dada pela escala de Borg modificada, mantendo o esforço de moderado a moderado-intenso.

O programa de exercícios foi realizado três vezes por semana, durante uma hora, compreendendo:

A. Trinta minutos de exercícios aeróbicos em esteiras ergométricas da marca Inbrasport2000®, divididos em três fases respectivamente:

- Cinco minutos de aquecimento, com aceleração progressiva da velocidade;
- Vinte minutos de esforço buscando o treinamento dentro da zona alvo da frequência cardíaca associando à sensação subjetiva de esforço pela escala de *Borg* modificada (Costa & Carreira 2007), mantendo a intensidade do esforço entre moderado e moderado/intenso;
- Cinco minutos de desaceleração até a parada total do ergômetro.

B. Vinte minutos de exercícios contra-resistência para os principais grupos musculares, com duas séries de 10 repetições com a sobre carga proporcionando ao paciente a sensação de esforço moderado (Tabela I).

Tabela I-Exercício contra resistência

Exercício	Série	Repetições
Cadeira extensora	2	10
Remada supinada na máquina	2	10
Flexão plantar bilateral no degrau	2	20
Elevação lateral de braços	2	10
Flexão de joelhos unilateral de pé	2	10
Abdução de quadril unilateral em pé	2	10
Rosca tríceps c/ corda na polia	2	10
Abdominal reto	2	20
Abdominal oblíquo (perna cruzada)	2	20

C. Dez minutos de alongamentos para todos os grupamentos musculares exercitados com manutenção de cada postura durante 20 segundos (Bob, 2003).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos com média e desvio padrão ou mediana e desvio interquartilico. Para inferência foi usado o teste do sinal de Wilcoxon.

Foi utilizada uma matriz de determinação (R^2) para verificação das possíveis associações entre os níveis de BNP com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), átrio

esquerdo (AE) ou com a mediana da velocidade da esteira, antes ou após o programa de atividade física

ASPECTOS ÉTICOS

Foram respeitadas as recomendações da OMS, da Declaração dos Direitos de Helsinque e Resolução 196/96 CONEP, com aceitação dos comitês de ética e pesquisa do INC (n.º 37/26.05. 2009) e do IPEC/Fiocruz (n.º 001/2011). Todos os pacientes foram informados da natureza do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Iniciaram o protocolo 28 pacientes, sendo que apenas 21 terminaram. Daqueles que não terminaram o protocolo de RC, 1 não realizou todos os exames anteriores ao início das atividades, 3 apresentaram problemas ortopédicos durante o período de atividade física, porém sem estar relacionado à prática dos exercícios e 1 cursou com ataque isquêmico transitório (TIA) e 2 não aderiram ao protocolo.

As características clínicas dos 21 pacientes que participaram do protocolo de atividade física estão resumidas na Tabela II. Foram cinco homens e 16 mulheres, com a idade variando de 30 a 72 anos, média de $55,8 \pm 10,0$ anos.

	Média	DP	Máximo	Mínimo
Idade (anos)	55,8	10,0	72,0	30,0
Peso (kg)	65,8	12,1	93,8	41,0
Altura (cm)	159,6	9,9	182,0	144,0
IMC (kg/m²)	25,9	4,2	37,6	15,6

DP-Desvio Padrão; IMC-Índice de Massa corpórea.

A Tabela III mostra as comorbidades concomitantes a DC dos grupo estudado. Na coluna da esquerda estão as comorbidades e na coluna da direita está o número de pacientes com as comorbidades pelo número total de pacientes do estudo.

Na Tabela IV apresentam-se os medicamentos utilizados pelos pacientes antes do programa de atividade física. Vale lembrar que não houve mudanças nos medicamentos e nas dosagens utilizadas pelos pacientes após 24 semanas de atividade física como verificada através das anamneses de cada paciente. Na coluna da esquerda temos o tipo de medicamentos e na coluna direita temos o número de pacientes que utiliza as medicações pelo número total de pacientes do estudo.

Os níveis de BNP antes do início das atividades físicas (BNP1) variaram entre 7,5 e 714,6. BNP colhido ao final das atividades físicas (BNP2) variou entre 5,3 e 742,3 ($p=0,1032$). Da mesma forma foi avaliada fração de ejeção (FE) pelo método Simpson e tamanho do átrio esquerdo (AE) antes dos exercícios (FE1, AE1) e após os exercícios (FE2 e AE2). A FE1 mínima foi de 21,00 e máxima de 82,00. A FE2 mínima foi de 29,0 e máxima de 79,00 ($p=0,1257$). O AE1 variou de 3,00 a 4,80. O AE2 variou de 3,00 a 4,80 ($p=0,2047$).

A velocidade de treinamento da esteira ergométrica no início das atividades (V1) variou de 3,75 a 7,25. A velocidade da esteira ergométrica ao final das atividades (V2) foi de 3,95 a 6,65 ($p= 0,02681$).

Os resultados dos exames estão resumidos na Tabela V. As Figuras I e II ilustram a distribuição dos resultados das variáveis descritas no texto (BNP, FE, AE e Velocidade da esteira ergométrica pré e pós-programa de atividade física).

Tabela III-Comorbidades

HAS	17 (80%)
Dislipidêmico	8 (38%)
Diabetes Melitos	5 (23%)
Marcapasso	4 (19%)
Megacólon/ Megaesôfago	2 (9%)
<i>HAS-Hipertensão Arterial Sistêmica</i>	

Tabela IV-Medicamentos

DIURÉTICO	15 (74%)
IECA	12 (57%)
ANTI-HIIPERSIVO	10 (47%)
BETA BLOQUEADOR	10 (47%)
ESTATINA	9 (42%)
BRA	8 (38%)
HGO	6 (28%)
DIGTAL	3 (14%)
ANTI-ARRITMICO	2 (9%)
BCC	2 (9%)
AAS	2 (9%)
FIBRATO	1 (4%)
WARFARIN	1 (4%)
OUTROS	11(52%)

*IECA-Inibidores da Enzima
Conversora de Angiotensina
BRA- Bloqueador do Receptor
de Angiotensina
BCC-Bloqueador do Canal de Cálcio
HGO-Hipoglicemiante Oral
AAS-Ácido Acetil Salicílico
Outros-Medicamentos que
não são utilizados com
objetivo de controle
cardiovascular*

Tabela V - Exames Clínicos

	Mediana	1º Quartil	3º Quartil	Valor de p
BNP1 (pcg/ml)	38,9	12,8	172,4	
BNP2 (pcg/ml)	84,6	32,5	201,3	
				0,1032
FE1 (%)	54,0	45,0	61	
FE2 (%)	57,0	43,0	65,5	0,1257
AE1 (cm)	3,7	3,3	4,1	
AE2 (cm)	3,7	3,5	4,2	0,2047
V1 (km/h)	4,8	4,4	5,3	
V2 (km/h)	5,3	5,0	5,7	0,02681

BNP1- Peptídeo Natriurético Cerebral anterior ao protocolo de RC

BNP2- Peptídeo Natriurético Cerebral posterior ao protocolo de RC

FE1 - Fração de Ejeção anterior ao protocolo de RC

FE2 - Fração de Ejeção posterior ao protocolo de RC

AE1 - Átrio Esquerdo anterior ao protocolo de RC

AE2 - Átrio Esquerdo posterior ao protocolo de RC

V1 – velocidade de treinamento da esteira ergométrica anterior ao protocolo de RC

V2– velocidade de treinamento da esteira ergométrica posterior ao protocolo de RC

Figura I - Velocidade da esteira (Km/h) e níveis de BNP (pg/ml) pré e pós- programa de atividade física

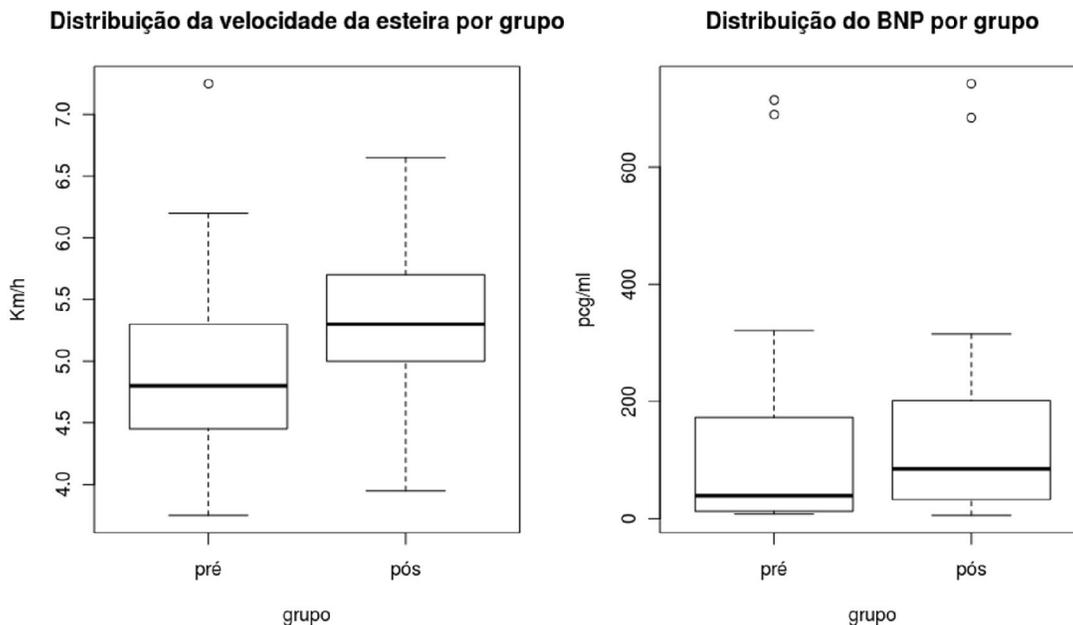
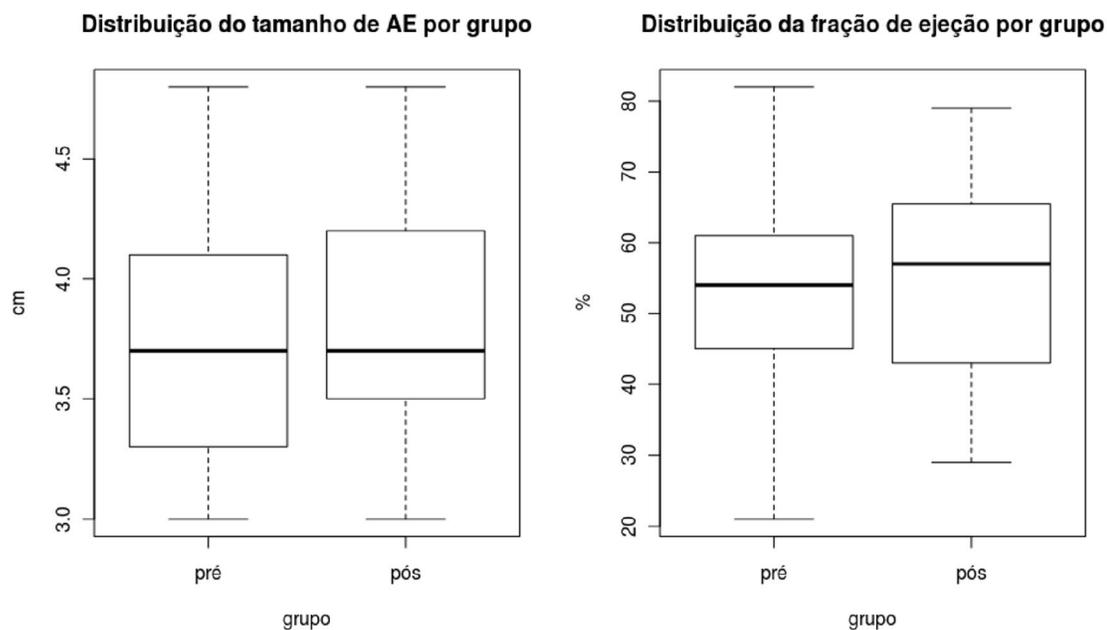


Figura II-Tamanho do AE (cm) e FE (%) pré e pós-programa de atividade física



DISCUSSÃO

A CCC de natureza inflamatória caracteriza-se por anormalidades da condução cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e fenômenos tromboembólicos pulmonares ou sistêmicos, que freqüentemente tem curso fatal, ocorrendo décadas após a infecção inicial (Prata, 2001). A piora do prognóstico caminha em paralelo com a redução da fração de ejeção em repouso (Mady et al., 1994).

A CCC é uma doença heterogênea em sua fisiopatologia (Prata, 2001) e em sua clínica. A capacidade física pode estar alterada desde fases iniciais da cardiopatia em pacientes assintomáticos e com ecocardiografia normal (Mady et al., 1997), assim como, em estágios classificados como avançados pela presença de arritmia ventricular grave, a capacidade física pode estar preservada (de Ocça et al., 2004).

BNP é um neurohormônio de origem cardíaca, sintetizado principalmente pelos ventrículos, em resposta à expansão volumétrica e à sobrecarga pressórica com consequente aumento de sua concentração com a progressão da disfunção cardíaca (Daniels & Maisel, 2007). É descrito como marcador diagnóstico e prognóstico na IC de outras etiologias (de Lemos et al., 2003; de Groote et al., 2004; Gonzáles-Gonzáles et al., 2005) assim como na CCC, principalmente em pacientes que já apresentem alterações radiográficas, eletro ou ecocardiográficas.

Na DC, identificar pacientes com disfunção cardíaca grave, ou seja, com alto risco de graves arritmias e morte súbita, pode ser favorável ao controle da IC de forma mais contundente (Talvani et al., 2004). Melo et al. (2004) concluíram que o BNP está mais elevado em pacientes chagásicos com comprometimento cardíaco e que pacientes assintomáticos possuem níveis séricos de BNP semelhantes ao da população em geral.

Krüger et al. (2002) observaram ainda a associação dos altos níveis de BNP com a reduzida capacidade física de pacientes com IC (FE<35%), através do VO₂ direto (<25ml/kg/min).

Ribeiro et al. (2006), comparando o método tradicional de avaliação da disfunção cardíaca na CCC, radiografia de tórax e eletrocardiografia (ECG), com uma nova proposta, na qual utiliza BNP em pacientes com raios-X ou ECG alterado, concluíram que a avaliação que utiliza o BNP é mais acurada que o método tradicional na avaliação da disfunção cardíaca nesta população.

Apesar de apresentar benefícios na mortalidade (Taylor et al., 2004) e de ser recomendada como prevenção secundária em pacientes com doenças cardiovasculares (Smith et al., 2006), a reabilitação cardíaca ainda é pouco utilizada.

Adaptações agudas e crônicas são necessárias à manutenção da homeostasia orgânica durante o exercício físico. Em conjunto essas modificações promovem a melhora da perfusão muscular esquelética, aumentam a capacidade oxidativa muscular e assim reduzem a dispnéia e fadiga, favorecendo a melhora da capacidade física de pacientes com IC (Mckelvie et al., 2002; Roveda et al., 2003; Brum et al., 2004).

Roveda et al. (2003) observaram que após quatro meses de atividade física aeróbica regular houve melhora significativa da capacidade física, aumento do fluxo sanguíneo muscular proporcional à redução da atividade simpática muscular em pacientes com IC. Gielen et al. (2003) verificaram ainda que, o exercício reduziu espécies reativas de oxigênio e diminuição de citocinas (TNF- α IL-1- beta, IL-6, iNOS).

O'Connor et al. (2009), em um estudo multicêntrico controlado e randomizado, durante três meses de exercícios, sendo 18 sessões supervisionadas e 18 domiciliares, em 2331 pacientes com IC de origem isquêmica e não isquêmica (FE<35% e NYHA II-IV), observaram redução significativa de mortalidade e hospitalização, após ajustes para preditores

prognósticos (duração do teste cardiopulmonar, FE, história de fibrilação ou flutter atrial). Em uma meta-análise, somente de estudos randomizados e controlados, conclui-se, significativamente, que o exercício físico aumenta o tempo de sobrevida em pacientes com IC (Piepoli et al., 2004).

Giannuzzi et al. (2003) corroboraram com a literatura e em seu estudo multicêntrico, randomizado e controlado com pacientes com IC ($FE \leq 35\%$), submetidos a 24 semanas de exercício físico, verificou redução significativa do volume ventricular esquerdo e aumento na FE, caracterizando um efeito anti-remodelador da IC e melhora da qualidade de vida desta população.

Wisioff et al. (2004), em seu estudo controlado e randomizado em pacientes com IC de origem isquêmica ($FE \leq 40\%$) que realizaram atividade física 3 vezes semanais, por 12 semanas, concluiu que atividade física mais intensa é exequível, mesmo em pacientes mais idosos e com IC severa, além de apresentar melhor resposta no anti-remodelamento cardíaco, na capacidade física e qualidade de vida.

Uma meta-análise, que incluiu estudos controlados e randomizados, em pacientes com IC, tendo como desfecho primário BNP ou NT-proBNP, concluiu que o exercício afeta favoravelmente os níveis de BNP e NT pro BNP em pacientes com IC. Sugere-se ainda que a intensidade da atividade física e o gasto energético semanal podem determinar a magnitude das mudanças nos níveis destes homônimos nestes pacientes (Smart & Steele, 2007).

Conraads et al. (2004), em um estudo controlado, não randomizado em pacientes com IC ($FE < 35\%$), após 16 semanas de atividade física aeróbica e contra-resistida, observaram uma redução dos níveis de NT pró-BNP, melhora da capacidade física, sem efeito negativo do remodelamento cardíaco. Passino et al., (2006) randomizou 95 pacientes com IC ($FE < 45\%$) em grupo controle e grupo com atividades moderadas (65% FC máxima), 3 vezes semanais, por 9 meses, com carga de trabalho reavaliada no terceiro mês. Houve redução nos níveis de

BNP, aumento na carga de trabalho, VO_2 máximo, FE e qualidade de vida no grupo intervenção. Observou-se ainda relação inversa dos níveis de BNP e do VO_2 máximo ao final das atividades. Controversamente, Arad et al., (2007), submeteu 28 pacientes com IC (NYHA III, FE $27\% \pm 4\%$), a 18 semanas de exercício moderado (60 a 70% da FC máx.), 2 vezes semanais. Os resultados mostraram melhora na distância percorrida no teste de 6 minutos, aumento na duração da realização do protocolo de Bruce, VO_2 , FE e redução da resistência vascular periférica e pulmonar sem, contudo, haver mudança dos níveis de NT-proBNP.

Diferentemente dos estudos mencionados acima, o atual estudo, buscando agregar informações a uma doença tão heterogênea e pouco estudada do ponto de vista de intervenções coadjuvantes como da atividade física, avaliou pacientes com CCC, com o objetivo de verificar a associação dos níveis de BNP e tolerância ao exercício antes e após programa de atividade física supervisionada. Os resultados mostraram melhora no desempenho físico através do aumento da mediana da velocidade da esteira ergométrica ao final do período de 24 semanas ($p=0,02681$) sem, contudo, demonstrar alterações nos níveis de BNP. A população estudada apresentava níveis de BNP que variavam desde valores normais (<100 pcg/ml) até valores muito alterados, chegando até 714 pcg/ml).

Como já se sabe os níveis de BNP traduzem o grau de disfunção cardíaca do paciente, ou seja, quanto mais alto são os valores deste neuormônio maiores são os comprometimentos cardíacos seja disfunção diastólica e/ou sistólica. Desta forma, a amostra estudada apresenta-se muito heterogênea, o que pode ter influenciado na não redução dos valores de BNP.

Em se tratando do aumento da velocidade da esteira ergométrica após o período de 24 semanas, e como isso uma maior tolerância ao exercício, podemos atribuir as possíveis adaptações produzidas pela prática regular de atividade física como estímulo da angiogênese e como isso, aumento da perfusão tecidual e da oferta de O_2 , melhora na capacidade oxidativa

celular por aumento tanto do número quanto do volume de mitocôndrias. Tais adaptações já se mostram benéficas na IC de outras etiologias, entretanto pouco se sabe sobre essas adaptações e suas limitações em nível histopatológico em pacientes com DC, cuja evolução se apresenta de forma multifatorial.

Nosso protocolo de atividade física não se mostrou benéfico em relação ao efeito anti-remodelador favorecido pela atividade física (Wisioff et al., 2004). Vale lembrar que o benefício pode não ter sido atingido devido período do emprego do protocolo (24 semanas), ou seja, pode ser um período curto para verificação de mudanças estruturais com aumento da FE e redução do tamanho de AE para este acometimento. Outro fator que pode ser destacado é que não houve uma reavaliação ergoespirométrica capaz de identificar nova zona-alvo de treinamento para que as modificações esperadas tivessem sido alcançadas como sugere o estudo de Passino et al., (2006).

Semelhantemente e de forma pioneira, Lima et al. (2010), submeteu 40 pacientes com idade entre 30 e 60 anos, com CCC, FE < 40% e classe funcional (New York Heart Association-NYHA) I/II, a um programa de exercício com duração de 12 semanas, três vezes semanais e observou melhora na capacidade física do grupo intervenção, pelo aumento do VO₂ indireta, tempo de exercício e distância percorrido no teste de 6 minutos. Não houve, contudo, redução nos níveis de BNP.

Nesta última referência, o autor utilizou em sua amostra pacientes com classe funcional I/II, mas não descreveu os resultados dos níveis de BNP antes e depois do programa de exercício, provavelmente apresentavam padrões normais ou próximo do normal. Assim como em nosso estudo, pacientes com níveis normais de BNP ou próximo do normal (<100 pg/ml), podem não apresentar mudanças significativas deste marcador uma vez que já apresentam padrões desejáveis (p=0,1032).

A limitação principal deste estudo, para conclusões mais contundentes, foi a heterogeneidade da população quanto ao comprometimento cardíaco, traduzida pela FE e classe funcional, refletindo em valores díspares de BNP.

Contudo, em nosso estudo não houve efeitos cardiovasculares adversos, mostrando a segurança da prática de atividade física regular em pacientes com CCC e o benefício da melhor tolerância ao exercício, que possivelmente pode ter melhorado o desempenho nas atividades diárias dos pacientes.

Para reiterar ou descartar os achados do atual estudo, principalmente da ausência nas mudanças anti-remodeladoras favorecidas pela atividade física, novas pesquisas devem ser feitas, onde fossem incluídos, somente, pacientes com altos níveis de BNP, para avaliar se em uma população com valores anormais deste hormônio, a prática de atividade física regular apresenta benefícios extras.

CONCLUSÃO

Em pacientes com CCC a prática regular de exercício físico supervisionado foi associada ao aumento da velocidade da esteira ergométrica ao final das 24 semanas de exercício, a qual sugere melhora da capacidade física. Não observamos alterações nos níveis plasmáticos de BNP. Desta forma, o BNP não se mostra como um bom marcador de melhor tolerância ao exercício, ou seja, não houve associação com a FE, AE, ou com a velocidade da esteira ergométrica ao final de 24 semanas de atividade física. No nosso estudo, embora não tenha avaliado desfechos desfavoráveis à prática de atividade física regular, não observou nenhum efeito cardiovascular adverso.

O atual estudo sugere que novos programas de exercício sejam encorajados, já que nossos resultados podem ter sido influenciados pela heterogeneidade da população, isto é,

grupos mais homogêneos do ponto de vista da função cardíaca e classe funcional, maior período de atividade física, reavaliações funcionais mais frequentes durante o programa de treinamento e maior número de pacientes por amostra.

3. CONCLUSÕES GERAIS

Nosso estudo objetivou elucidar um assunto até então pouco abordado. De forma semelhante a Lima et al. (2010), não observamos associação dos níveis de BNP com a melhora da capacidade física dos pacientes após as 24 semanas de treinamento. Além disso, diferentemente de Lima et. al. (2010), nosso estudo avaliou a fração de ejeção antes e após as atividades físicas e da mesma forma não verificou melhora significativa⁽¹³⁾.

Apesar de a literatura mostrar benefícios na função cardíaca e nos níveis de BNP após um período de regular de atividades físicas na IC, principalmente de origem isquêmica, nosso estudo incluiu pacientes com uma doença, cuja fisiopatologia da cardiopatia inclui mecanismos de agressão imunológica, neurogênicos, inflamatórios ligados ao parasito e anormalidades microcirculatórias⁽¹⁴⁾ que podem limitar ou não os benefícios da atividade física. Nosso principal limitador, neste estudo, foi a presença de CCC sem a padronização do comprometimento cardíaco da população, o que pode ter influenciado os resultados.

A partir do conhecimento adquirido neste estudo, principalmente da segurança da realização de exercícios físicos e da melhora da capacidade física, se faz necessário novos trabalhos com grupos pacientes com CCC com comprometimento cardíaco mais avançado e níveis de BNP alterados para refutar ou confirmar os achados atuais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marin-Neto JA, Rassi Jr A. Update on Chagas heart disease on the first centennial of its discovery. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(11):1211-6.
2. *Chagas: one hundred later*. *Bull World Health Organ* 2009; 87: 491-492/ doi:10.2471/BLT.09.030709.
3. Mady C, Cardoso RH, Barreto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pilleggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chaga's cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90:3098-102.
4. de Melo RB, de Oliveira GB, Victor EG. Determinação do Peptídeo Natriurético Cerebral humano em portadores da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 2005 ; 84(2): 137-40.
5. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362:-316-22.
6. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-Type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure analysis from Breathing Not Properly BNP multinational study. *Circulation* 2002; 106:416-22.
7. O'Connor CM, Wellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; 301(14):1439-50.
8. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Tavazzi L, for the ELVD-CHF Study Group. Antiremodeling Effect of Long-Term Exercise Training in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *Circulation* 2003; 108: 554-9.
9. McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, McCartney N, Humen D, Montague T, et al. Effects of exercise training in patients with heart failure: the exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002; 144: 23-30.

10. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kubler W, Schuler G. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1239-49.
11. Piepoli M, Clarck AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in the patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation* 1996; 93:940 – 52.
12. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaeli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. *Circulation* 1992 ; 85:2119-31.
13. Lima MMO, Rocha MOC, Nunes MCP, Sousa Lidiane, Costa HS, Alencar MCN, Britto RR, Ribeiro ALP. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 866-73.
14. Marin-Neto JA, Simões MA, Sarabanda AVL. Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72(3): 247-63.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

Instituições: Instituto Nacional de Cardiologia
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/ FIOCRUZ
Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Prezado paciente,

Você está sendo convidado a participar de um estudo que abrange várias linhas de pesquisa.

Este estudo tem como objetivo evidenciar os benefícios da prática de atividade física em vários parâmetros clínicos. Os resultados obtidos poderão ajudar no seu tratamento.

Você será uma das diversas pessoas que poderá participar deste estudo, o qual será realizado no Instituto Nacional de Cardiologia em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz. O tempo de duração está previsto para seis meses.

Como parte deste estudo você será submetido a alguns exames. Estes são: exame de sangue, radiografia de tórax, eletrocardiograma convencional, teste de esforço respiratório e ecocardiograma (ultra-som do coração) e holter de 24horas. Esses exames implicam em baixo risco ou desconforto à sua saúde como, por exemplo, um pequeno hematoma no local da coleta de sangue. Você será sempre orientado pelos investigadores do estudo e nada lhe será cobrado. Os resultados serão encaminhados ao seu médico para que sejam informados posteriormente a você. Todas as informações são confidenciais, sendo usadas apenas para esta pesquisa e seu nome não será divulgado. Não haverá recompensa financeira pela participação no estudo.

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar bem como desistir do mesmo a qualquer momento, antes ou durante o período do estudo sem qualquer prejuízo ao seu tratamento.

Eu recebi uma cópia deste acordo de consentimento livre e esclarecido, li e compreendi este documento, no qual foram informados a mim todos os dados importantes sobre a conduta deste estudo. Em virtude de considerar claras e satisfatórias as informações acima expostas e ficando estabelecido que minhas dúvidas sejam esclarecidas sempre que forem solicitadas, concordo, voluntariamente, em participar deste estudo.

Telefones para contato: (021) 22853344 ramal (2358).

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Paciente – RG

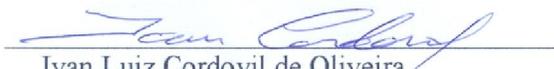
Testemunhas (nome e RG):

ANEXO B – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA INC**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA A SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA****CARTA DE APROVAÇÃO**

Prezados Senhores:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Cardiologia reuniu-se em 25 de agosto de 2009 e aprovou por unanimidade o Projeto “Avaliação do peptídeo natriurético do tipo B das interleucinas - 1 e 6 e da proteína C-reativa da variabilidade da frequência cardíaca, da pressão arterial e da qualidade de vida em portadores de cardiopatia chagásica crônica, antes e após programa oficial de reabilitação cardíaca”, sob a responsabilidade dos Investigadores Carla Cristiane Santos Soares, Claudia Rosa de Oliveira, Juliana Rega de Oliveira, Marcus Vinícius Amaral da Silva Souza, Paloma Hargreaves Fialho e Ademir Batista, sendo registrado neste CEP sob o n.º 0237/26.05.2009.

Rio de Janeiro, 25 de Agosto de 2009.


Ivan Luiz Cordovil de Oliveira
Coordenador do CEP

ANEXO C – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA IPEC

	Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas	
Comitê de Ética em Pesquisa		
PARECER CONSUBSTANCIADO – P 001/2011		
Protocolo 0047.0.009.009-10		
1. Identificação		
Título do Projeto: "Mensuração dos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético tipo B em pacientes com cardiopatia Chagásica crônica antes e após um programa de atividade física: BNP é um bom marcador de melhor tolerância ao exercício?".		
Pesquisador Responsável: Bernardo Rangel Tura.		
Mestranda: Carla Cristiane Santos Soares.		
Instituição Responsável: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ.		
Data de Apresentação ao CEP: 13/09/2010.		
2. Sumário:		
<p>Visa a mensurar os níveis plasmáticos de BNP e a capacidade física, antes e após um programa de atividade física com duração de seis meses, em um grupo de pacientes com CCC. Tem como objetivos específicos: 1) Verificar se há associação entre a função cardíaca e os níveis de BNP antes e após o programa de atividade física em pacientes com CCC; 2) Verificar se há associação entre os níveis de BNP e a capacidade física em pacientes com CCC. Os pacientes acompanhados no estudo fazem parte dos Ambulatórios de doença de Chagas do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) e Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), ambos do Ministério da Saúde e localizados no Rio de Janeiro, em uma parceria institucional. A duração do estudo será de 24 semanas. O programa controlado de exercícios consta de três sessões semanais com duração de uma hora. Cada sessão foi dividida em duas etapas de trinta minutos: uma destinada aos exercícios contra-resistência (vinte e cinco minutos) e alongamentos (cinco minutos) e outra dedicada aos exercícios aeróbicos, realizados em esteiras ergométricas da marca Inbrasport 2000®. Os trinta minutos de exercícios aeróbicos foram divididos em três fases respectivamente: cinco minutos dedicados ao aquecimento, com aceleração progressiva da velocidade; vinte minutos de esforço buscando o treinamento dentro da zona alvo de frequência cardíaca; cinco minutos de desaceleração, ou volta à calma, até a parada total de ergômetro. A sequência dos exercícios aeróbicos ou contra-resistência foi condicionada à ordem de chegada e disponibilidade dos equipamentos. Para as atividades contra-resistência foi prescrita a sequência de oito exercícios com objetivo de priorizar grandes grupamentos musculares. O estabelecimento da carga de pesos iniciais foi fixado em 70% de uma repetição máxima e sua progressão, respeitando a carga tolerada ao esforço. Os alongamentos para todos os grupamentos musculares trabalhados foram executados com manutenção de cada postura durante 20 segundos.</p>		
3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).		
Projeto com delineamento adequado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em linguagem acessível ao sujeito da pesquisa. Não haverá necessidade de recursos financeiros para o desenvolvimento deste estudo.		

"Mensuração dos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético tipo B em pacientes com cardiopatia Chagásica crônica antes e após um programa de atividade física: BNP é um bom marcador de melhor tolerância ao exercício?".

4. Diligências:

Sim. Foram satisfeitas.

5. Parecer: APROVADO.

Data: 11 de janeiro de 2011.

Assinatura do Coordenador:



Dr.^a Léa Camillo-Cours
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPEC / FIOCRUZ