

ALOIR QUEIROZ DE ARAUJO SOBRINHO

**Efeito do antagonismo de angiotensina II em pacientes
portadores de cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva**

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

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Dr. Edmundo Arteaga-Fernández

São Paulo

2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Araujo Sobrinho, Aloir Queiroz de

Efeito do antagonismo de angiotensina II em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva / Aloir Queiroz de Araujo Sobrinho. -- São Paulo, 2005.

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

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Edmundo Arteaga-Fernández.

Descritores: 1.CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA FAMILIAR
2.FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA 3.LOSARTAN 4.RESULTADO DE
TRATAMENTO 5.ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER 6.PEPTÍDEO
NATRIURÉTICO CEREBRAL

USP/FM/SBD-186/05

“... a recompensa do investigador não é a obtenção de prêmio, mas o privilégio de ter trazido seu grão de areia ou seu tijolo ao sempre renovado edifício da verdade científica.”

Luiz Vénere Décourt

Esta tese é fruto de um ideal antigo. Duas décadas se passaram desde 1981, ano em que concluí a minha Residência Médica no InCor, até há cerca de quatro anos, quando voltei a freqüentar essa instituição. Presumivelmente, tamanho hiato temporal seria um grande entrave à concretização daquele ideal. De fato, as dificuldades não foram poucas e demandaram esforço e sacrifício para serem vencidas. Todavia, mesmo que o caminho percorrido tenha sido longo, sinuoso e repleto de encruzilhadas, não encontrei obstáculos verdadeiros, pelo contrário, obtive a colaboração de todas as instâncias envolvidas no curso de pós-graduação. Foi um grande privilégio usufruir e vivenciar a grandeza do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Cada gesto de ajuda está anotado na minha memória, aumentando o meu sentimento de gratidão. O Professor José Antonio F. Ramires, ao acatar o meu pedido e dar encaminhamento ao mesmo, mostrou que continua sendo um grande preceptor. O Professor Charles Mady, ao me receber de braços abertos na Unidade Clínica de Miocardiopatias, não só me fez reviver os bons tempos de residente como me proporcionou a oportunidade de conviver com o seu harmônico e produtivo grupo de trabalho. Às amigas antigas, como Bárbara e Lúcia, somei novas amigas nas pessoas de Afonso, Fábio, Félix, Izabel, Luciano, Paula, Shirley, Simone e Vera. Para completar, fui orientado pelo meu melhor amigo, Edmundo Arteaga, a quem agradeço e homenageio de forma especial.

Durante todo o curso, pude constatar a eficiência e a boa-vontade que caracterizam a Comissão de Pós-Graduação, graças ao trabalho das competentes servidoras responsáveis pelo setor. E foi nessa comissão que a atuação do estimado Professor Whady Hueb foi fundamental para as minhas pretensões, ao avaliar o meu projeto de pesquisa e relatar favoravelmente à sua aprovação. Na seqüência, não posso deixar de mencionar o alto nível de todos os docentes ministrantes das disciplinas, em consonância com a tradição da USP.

Na Universidade Federal do Espírito Santo, instituição à qual sou ligado, o apoio dos professores Sandra Martins e Wilson Zanotti, assim como do Reitor Rubens Rasseli, foram de grande importância, e aqui fica registrado o meu reconhecimento.

Uma lição especial me foi dada pelos pacientes e seus familiares. Pessoas envolvidas no drama de uma doença incurável, mais resignadas do que revoltadas, amáveis e confiantes, fizeram-me sentir, como nunca, o orgulho de ser médico. Em razão disso, optei por um projeto envolvendo tratamento, no que fui apoiado pelo meu orientador, mesmo estando os dois cientes de todas as dificuldades e limitações que certamente apareceriam durante a sua execução.

Finalmente, a família.

À minha amada esposa Ana, pela compreensão, pela cumplicidade, pelo suporte e pelo sacrifício, dedico este trabalho.

Para Letícia, minha única filha, também sacrificada ao longo dessa jornada, deixo um legado de trabalho e de dedicação ao conhecimento.

À minha mãe, pela ajuda e pelas bênçãos, a minha melhor oração.

Ao meu saudoso pai, onde quer que esteja, agradeço pela proteção.

Com os meus irmãos e com a minha irmã, pelo incentivo fraternal, compartilho esta realização.

Ao meu cunhado Antonio Vito, pela retaguarda em momentos difíceis, a minha gratidão.

O autor está em débito com as seguintes pessoas e instituições:

Lucia Maria de Oliveira, pela assistência em informática e normas técnicas.

Enfermeira Pesquisadora Paula de Cássia Buck.

Dr. Rogério Rabelo e Laboratório Fleury, pela dosagem do NT-proBNP.

Biolab Farmacêutica, pelo fornecimento do Losartan (Aradois).

Prof. Dr. Alfredo José Mansur, Prof. Dr. Fernando Bacal e Dr. Caio de Brito Viana, pelas importantes críticas e sugestões feitas na aula de qualificação.

Esta tese está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e acrônimos.....	<i>i</i>
Lista de tabelas	<i>ii</i>
Lista de figuras	<i>iii</i>
RESUMO	<i>iv</i>
SUMMARY	<i>vii</i>
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	5
CASUÍSTICA E MÉTODO.....	7
Critérios de inclusão	8
Critérios de exclusão	9
Avaliação clínica	11
Avaliação Doppler ecocardiográfica	11
Dosagem do fragmento amino-terminal do pro-hormônio natriurético tipo B (NT-proBNP).....	16
Tratamento com losartan.....	17
Análise estatística.....	18
RESULTADOS	19
Características gerais	20
Tolerabilidade	22
Sintomas.....	22
Ecocardiograma modo-M	23
Doppler do fluxo mitral.....	23
Doppler do fluxo venoso pulmonar	26
Doppler contínuo	26
Doppler tecidual.....	26
NT-proBNP	27
Análise de subgrupos quanto à medicação prévia	28
DISCUSSÃO	29
Mecanismos.....	33
LIMITAÇÕES DO ESTUDO	37
CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
APÊNDICES.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- A – velocidade máxima da onda atrial do fluxo mitral
- Aa – velocidade máxima longitudinal do anel mitral na sístole atrial
- AE – diâmetro atrial esquerdo
- Ang II – angiotensina II
- AR – velocidade máxima da onda atrial reversa do fluxo venoso pulmonar
- AT1 – receptores tipo 1 da angiotensina II
- BNP – peptídeo (hormônio) natriurético tipo B
- CMH – cardiomiopatia hipertrófica
- D – velocidade máxima da onda diastólica do fluxo venoso pulmonar
- DDVE – diâmetro diastólico interno de ventrículo esquerdo
- E – velocidade máxima da onda inicial do fluxo mitral
- Ea – velocidade máxima longitudinal do anel mitral no início da diástole
- FES – fração de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo
- IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina I
- NT-proBNP – fragmento amino-terminal do proBNP
- NYHA – *New York Heart Association*
- PP – espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo
- ProBNP – pró-hormônio precursor do BNP e do NT-proBNP
- S – velocidade máxima da onda sistólica do fluxo venoso pulmonar
- Sa – velocidade máxima longitudinal do anel mitral na sístole ventricular
- SIV – espessura diastólica do septo interventricular
- SRA – Sistema renina-angiotensina
- TDE – tempo de desaceleração da onda E
- TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico
- VE – ventrículo esquerdo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos, clínicos e ecocardiográficos	21
Tabela 2. Pressão arterial e frequência cardíaca (médias, desvio padrão, valores mínimos e máximos) aferidas nos 27 pacientes, antes do tratamento e na avaliação final	22
Tabela 3. Valores médios obtidos com ecocardiograma modo-M nos 2 momentos do estudo.....	23
Tabela 4. Velocidades, intervalos e razões obtidos com Doppler mitral e venoso pulmonar nos 2 momentos do estudo	24
Tabela 5. Médias das velocidades e razões obtidas com Doppler tecidual do anel mitral, antes do tratamento e na avaliação final	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Doppler tecidual do anel mitral (normal e anormal)	15
Figura 2. Doppler do fluxo mitral em 2 pacientes antes do tratamento e na avaliação final	25
Figura 3. Doppler do fluxo mitral em 2 pacientes antes do tratamento e na avaliação final	25
Figura 4. Doppler tecidual do anel mitral em 2 pacientes antes do tratamento e na avaliação final	27
Figura 5. Distribuição do NT-proBNP plasmático (em escala logarítmica) nos 27 pacientes, na avaliação inicial e aos 6 meses de tratamento com losartan	28

RESUMO

Araujo Sobrinho AQ. *Efeito do antagonismo da angiotensina II em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

FUNDAMENTOS: Na cardiomiopatia hipertrófica (CMH) a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) é causada por hipertrofia dos miócitos e fibrose intersticial. A Angiotensina II (Ang II) pode promover hipertrofia, fibrose e alteração de relaxamento miocárdico. Na hipertrofia secundária a hipertensão o bloqueio dos receptores tipo 1 (AT_1) da Ang II diminui a hipertrofia e a fibrose e, em animais com CMH losartan causou reversão da fibrose miocárdica. Os efeitos do antagonismo da Ang II na CMH humana não são conhecidos. OBJETIVOS: Avaliar os efeitos do losartan, um bloqueador dos receptores AT_1 da Ang II, sobre a hipertrofia e a função diastólica do VE em pacientes com CMH não obstrutiva. CASUÍSTICA E MÉTODO: Foram estudados 27 pacientes consecutivos portadores de CMH na forma não obstrutiva, com média de idade de 34,4 anos, sendo 14 homens, que receberam losartan 100 mg/dia durante 6 meses. Antes do tratamento e ao final do mesmo foram avaliadas: a classe funcional (CF), a hipertrofia e a função diastólica do VE esquerdo pela ecocardiografia (modo-M, Doppler mitral, venoso pulmonar e Doppler tecidual do anel mitral) e a concentração plasmática do fragmento amino-terminal do pro-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP). Valores bi-caudais de $p < 0,05$ em testes pareados foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS: CF - dos 19 pacientes sintomáticos antes do tratamento, 8 (42%) tornaram-se assintomáticos ($p=0,008$). A CF média passou de $2,04\pm0,81$ para $1,48\pm0,64$ ($p=0,0001$). Doppler ecocardiografia - redução do diâmetro atrial esquerdo de $43,3\pm6,2$ mm para $40,5\pm6,1$ mm ($p<0,0001$), diminuição da velocidade da onda atrial reversa do fluxo venoso pulmonar de $36,4\pm9,7$ cm/s para $32,2\pm6,2$ cm/s ($p=0,008$), aumento da velocidade diastólica inicial (Ea) do anel mitral de $10,7\pm3,2$ cm/s para $11,95\pm3,01$ cm/s ($p=0,004$), aumento da razão Ea/Aa de $1,11\pm0,36$ para $1,33\pm0,48$ ($p=0,009$), e diminuição da razão E/Ea de $8,37\pm5,4$ para $6,46\pm3,2$ ($p=0,004$). Não ocorreram modificações nas espessuras parietais nem nos diâmetros do VE. NT-proBNP - diminuição do valor mediano de 652 pg/ml para 349 pg/ml, assim como dos quartis e dos valores máximo e mínimo ($p=0,003$).

CONCLUSÃO: Em pacientes com CMH não obstrutiva o antagonismo da angiotensina II com losartan 100 mg/dia durante 6 meses resultou em melhora bioquímica e da função diastólica do VE, sem evidente regressão de hipertrofia ao ecocardiograma. Esses resultados são promissores e indicam possíveis benefícios que podem ser obtidos com medicamentos que atuam inibindo o sistema renina-angiotensina em pacientes com CMH.

Descritores: cardiomiopatia hipertrófica; função ventricular esquerda; losartan; resultado de tratamento; ecocardiografia Doppler; peptídeo natriurético cerebral

SUMMARY

Araujo Sobrinho AQ. *Effect of angiotensin II antagonism in patients with non-obstructive cardiomyopathy* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

BACKGROUND: In hypertrophic cardiomyopathy (HCM) diastolic dysfunction of the left ventricle (LV) is caused by myocyte hypertrophy and interstitial fibrosis. Angiotensin II (Ang II) has trophic and profibrotic effects on the heart, and may impair myocardial relaxation. In hypertensive LV hypertrophy Ang II type 1 (AT1) receptors blockade can reverse hypertrophy and fibrosis, and in animals with HCM, losartan reversed myocardial fibrosis. The effects of Ang II antagonism in humans with HCM are unknown. **OBJECTIVES:** To evaluate the effects of losartan, an AT1 blocker, in patients with non-obstructive HCM, with emphasis on LV diastolic function. **PATIENTS AND METHODS:** 27 consecutive patients, mean age 34.4 years, 14 males, were treated with losartan 100 mg/day during 6 months. Evaluations were performed at baseline and at 6 months, as follows: functional class (FC), left atrium diameter (LAD), LV hypertrophy and LV diastolic function (M-mode echocardiography, mitral flow and pulmonary venous flow Doppler, mitral annulus tissue Doppler), and plasma concentrations of the amino-terminal fragment of proBNP (NT-proBNP). **RESULTADOS:** FC - of the 19 symptomatic patients before the treatment, 8 (42%) were free of symptoms at 6 months ($p=0.008$). There were no changes in LV wall and cavity measures. LAD decreased from 43.3 ± 6.2 mm to 40.5 ± 6.1 mm ($p<0.0001$), and

pulmonary venous atrial reverse velocity decreased from 36.4 ± 9.7 cm/s to 32.2 ± 6.2 cm/s ($p=0.008$). Tissue Doppler: mitral annulus early diastolic velocity (Ea) increased from 10.7 ± 3.2 cm/s to 11.95 ± 3.01 cm/s ($p=0.004$), Ea/Aa ratio increased from 1.11 ± 0.36 to 1.33 ± 0.48 ($p=0.009$), and E/Ea ratio decreased from 8.37 ± 5.4 to 6.46 ± 3.2 ($p=0.004$). NT-proBNP - there was a decrease in the median value from 652 pg/ml to 349 pg/ml, as well as a decrease in quartiles, maximum and minimum values ($p=0.003$). CONCLUSION: In patients with non-obstructive HCM, treatment with losartan 100 mg/day during 6 months resulted in Doppler echocardiographic and biochemical changes indicative of LV diastolic function amelioration, in the absence of evident LV hypertrophy regression. These preliminary results are promising and suggest that inhibition of the renin-angiotensin system may be benefic in human HCM.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy; left ventricular function; losartan; therapy; Doppler echocardiography; brain natriuretic peptide

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença primariamente miocárdica, causada por mutações em genes codificadores de proteínas sarcoméricas e caracterizada por hipertrofia ventricular na ausência de situações anormais que condicionam aumento da pós-carga ^{1,2}. Na maioria dos casos a doença restringe-se ao ventrículo esquerdo (VE), o qual geralmente apresenta cavidade normal ou diminuída e fração de ejeção normal. A hipertrofia é tipicamente assimétrica, com variáveis graus de severidade e distribuição; além de hipertrofiados, os miócitos apresentam uma desorganização característica da doença. Um terceiro e importante componente histopatológico da CMH é a fibrose miocárdica (intersticial e perivascular) ³.

O sintoma mais freqüentemente relatado pelos portadores de CMH é a dispnéia relacionada a esforços físicos. Essa limitação funcional, que pode ser discreta, moderada ou severa, é decorrente da disfunção diastólica do VE, componente fisiopatológico de importância central na doença ^{4,5}.

Na CMH, a hipertrofia gera dificuldade de relaxamento e diminuição da complacência do VE, da mesma forma que a hipertrofia secundária à hipertensão arterial ⁶. A fibrose intersticial exerce o seu principal efeito funcional durante o período passivo do enchimento ventricular, diminuindo a complacência da cavidade por aumento da rigidez das paredes, levando a aumento das pressões de enchimento ^{7,8}. Sendo a principal responsável pelo aparecimento dos sintomas congestivos, a fibrose é considerada fator de evolução desfavorável a longo prazo, podendo estar envolvida na gênese da morte súbita ⁹⁻¹¹.

Para que ocorra a completa expressão fenotípica na CMH, outros fatores além da mutação genética causal podem estar envolvidos, incluindo genes modificadores e mediadores humorais tróficos e mitóticos ^{2,12-14}. A angiotensina II (Ang II) é um fator mediador de grande importância nas alterações que ocorrem no coração em processos patológicos (hipertrofia secundária, remodelamento pós-infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca), através de mecanismos indiretos e por ação direta nos receptores tipo 1 (AT₁) presentes em grande quantidade no miocárdio. Os efeitos trófico e pró-fibrótico da Ang II no miocárdio são marcantes, de acordo com várias pesquisas *in vitro* e *in vivo* ¹⁵⁻¹⁷. Embora a Ang II não esteja aumentada no sangue de pacientes com CMH ¹⁸, uma intrigante relação parece existir entre o fenótipo e o polimorfismo genético da enzima de conversão da angiotensina I ^{19, 20}.

O uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECA) é comprovadamente eficaz no tratamento de processos patológicos envolvendo disfunção ventricular, entre outros mecanismos pela diminuição da produção da Ang II. Uma importante opção terapêutica cardiovascular surgiu com a síntese de substâncias bloqueadoras dos receptores da Ang II. Losartan, um composto não peptídico, foi o primeiro a ser utilizado clinicamente. Trata-se de substância derivada do ácido benzilimidazol-5-acético que antagoniza a Ang II bloqueando seletivamente os receptores AT₁, sem efeito relevante sobre os receptores AT₂. Administrado por via oral, sua ação é efetivada através de um metabólito ativo 10 a 20 vezes mais potente ^{21,22}. Inicialmente recomendado para controle da hipertensão arterial,

com eficácia comparável a outras classes terapêuticas, passou a ser utilizado por cardiopatas que não toleravam os IECA. Ensaio terapêuticos com losartan comprovaram sua eficácia nas cardiopatias hipertensiva e isquêmica, com tolerabilidade comparada a placebo e sem alterações laboratoriais relevantes²³⁻²⁵.

Apesar dos comprovados efeitos benéficos atenuando a hipertrofia e a fibrose em doenças cardíacas adquiridas, os IECA e os bloqueadores dos receptores da Ang II não são convencionalmente utilizados na CMH, um modelo genético de hipertrofia e fibrose associadas. Em *hamsters* com CMH losartan, diminuiu o acúmulo de colágeno no VE²⁶, e em camundongos portadores de um modelo transgênico de CMH humana (mutação no gene da troponina T), losartan diminuiu a fibrose miocárdica e a expressão do colágeno tipo I²⁷. Tal mutação manifesta-se principalmente na forma de desarranjo dos miócitos e fibrose intersticial, levando os autores a concluir que o bloqueio da ação da Ang II através do losartan foi o responsável pelo resultado obtido, abrindo caminho para o seu uso em seres humanos portadores de CMH^{27, 28}.

Com base nos referidos fundamentos fisiopatológicos, histopatológicos, bioquímicos, farmacológicos, clínicos e experimentais, existe a necessidade de um estudo piloto que teste a hipótese de que o antagonismo da Ang II pode resultar em benefício para pacientes com CMH.

OBJETIVO

Pesquisar os efeitos do tratamento com losartan em pacientes com CMH na forma não obstrutiva, com ênfase na função diastólica do VE avaliada por métodos não-invasivos.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Os pacientes incluídos no presente estudo foram consecutivamente recrutados durante o período de 24/09/2002 a 14/01/2003, no ambulatório especial de CMH (Unidade Clínica de Miocardiopatias – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Nesse ambulatório estão inscritos mais de 500 pacientes portadores de CMH, sendo a maioria oriunda de unidades de assistência em níveis primário e secundário localizadas em várias cidades do Estado de São Paulo e do Brasil. Por ser um serviço terciário de referência com alto grau de resolutividade, a população em acompanhamento deve ser considerada selecionada. O atendimento é regular e as condutas diagnósticas e terapêuticas estão de acordo com recente consenso internacional ²⁹.

Critérios de inclusão

1. Pacientes de ambos os sexos, idade mínima de 18 anos e máxima de 50 anos. A seleção não foi influenciada pelo sexo, pois não há evidência de que a CMH se manifeste de forma diferente entre homens e mulheres, incluindo prevalência, severidade e curso clínico; o limite etário inferior foi definido no sentido de se evitar pacientes muito jovens, nos quais o fenótipo pode estar ainda em processo de expressão, além de alguns aspectos legais inerentes à menoridade; o limite superior foi estabelecido buscando-se um equilíbrio entre a necessidade de não se restringir demasiadamente a amostra, e a intenção de não incluir indivíduos com idades em que a prevalência de doenças cardiovasculares concomitantes está aumentada.

2. Diagnóstico estabelecido de CMH. Para tal finalidade o ecocardiograma é considerado “padrão-ouro” e o diagnóstico é consensualmente determinado quando se detecta espessura parietal ≥ 15 mm em qualquer segmento de um VE não dilatado, na ausência de condições que propiciem hipertrofia secundária. Independentemente do diagnóstico prévio, todos os pacientes teriam que ser submetidos ao ecocardiograma do protocolo. Em caso de dúvida, ou se a espessura parietal máxima fosse < 15 mm, o paciente seria posteriormente excluído (o que não ocorreu).

Critérios de exclusão

1. Hipertensão arterial (admitindo-se limite pressórico de 140x90 mmHg) ou uso de medicamentos prescritos para controle da pressão arterial. Justificativa: na presença de hipertensão arterial o diagnóstico de CMH deve ser questionado. Por outro lado, hipertensos não-controlados ou controlados foram excluídos por que a hipertensão arterial é causa de hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica, e qualquer benefício proporcionado pelo tratamento com losartan seria primariamente atribuído ao efeito anti-hipertensivo. Tomou-se cuidado em verificar se pacientes em uso de beta-bloqueador ou verapamil eram hipertensos previamente.
2. Presença de obstrução significativa em repouso (gradiente sistólico máximo ≥ 30 mmHg intracavitário ou na via de saída do VE). Justificativa: drogas vasodilatadoras podem provocar aumento do

gradiente obstrutivo na CMH, o que não é desejável. Embora o efeito vasodilatador do losartan não seja tão potente quando comparado com outras classes farmacológicas, optou-se por não incluir pacientes com a forma obstrutiva da CMH. O gradiente de corte (pico de 30mmHg em repouso) foi adotado neste trabalho de acordo com o que é preconizado pela maioria dos autores ⁹.

3. Dilatação e/ou disfunção sistólica do VE. Justificativa: em pacientes que evoluem para um estágio de dilatação do VE com disfunção sistólica, o uso de IECA ou de antagonistas da Ang II está formalmente indicado. Além disso, o estudo foi projetado visando à disfunção diastólica, e a inclusão de pacientes com fração de ejeção baixa, que ainda não estivessem tomando tais medicações, poderia confundir a análise dos resultados.
4. Regurgitação mitral moderada ou severa por critérios de mapeamento de fluxos a cores (influencia a fisiopatologia e interfere na avaliação da função diastólica).
5. Fibrilação atrial e marca-passo (necessidade de ritmo sinusal para análise Doppler ecocardiográfica adequada).
6. Co-morbidades (diabetes *mellitus*, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica).
7. Contra-indicações absolutas e relativas ao uso de antagonistas da Ang II (gestação, amamentação, antecedentes de reação alérgica grave).
8. Imagens ecocardiográficas de difícil aquisição.

A aplicação dos critérios permitiu a seleção de 27 pacientes, os quais concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pela Comissão Científica e pela Comissão de Ética da instituição (Protocolo de Pesquisa nº 100/02, com risco considerado mínimo – Apêndice I).

Avaliação clínica

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação básica, incluindo sintomatologia (limitação funcional de acordo com a classificação da *New York Heart Association* – NYHA³⁰), exame físico, ECG, radiografia do tórax, e exames laboratoriais.

Para efeitos de comparações pré e pós-tratamento, a pressão arterial e a frequência cardíaca foram medidas em repouso (durante o exame ecocardiográfico), por meio de monitor eletrônico disponível na unidade.

Avaliação Doppler ecocardiográfica

Foi utilizado equipamento disponível na Unidade Clínica de Miocardiopatias do Instituto do Coração, marca Acuson modelo Sequoia.512 (Mountainview, CA), transdutor multifrequencial (2,0 a 3,5 MHz), dotado de segunda harmônica e Doppler tecidual. Todos os procedimentos ocorreram no período da manhã, sendo conduzidos por examinador com experiência adquirida em aproximadamente 60.000 exames realizados ao longo de 20 anos. Os pacientes foram examinados em decúbito lateral esquerdo e os traçados registrados em expiração não forçada. Todas as medidas foram

efetuadas durante a realização dos ecocardiogramas, na sequência pré-estabelecida e, com o intuito de minimizar variações, para cada parâmetro a média aritmética dos valores obtidos em 5 ciclos consecutivos foi calculada automaticamente e computada para análise. Os ecocardiogramas foram gravados em fitas de vídeo para eventual revisão.

Modo-M - de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography*³¹, as seguintes medidas foram realizadas:

- diâmetro máximo do átrio esquerdo (AE)
- diâmetro diastólico interno do VE (DDVE)
- diâmetro sistólico interno do VE (DSVE)
- espessura diastólica do septo interventricular (SIV)
- espessura diastólica da parede posterior do VE (PP)

De posse dessas medidas, foram calculadas:

- fração de encurtamento sistólico do VE (FES)
- soma SIV + PP
- razão SIV + PP / DDVE

Modo bidimensional – as imagens foram obtidas a partir das abordagens clássicas: corte para-esternal (eixo longo e eixo curto) e corte apical (4-câmaras e 5-câmaras), com as angulações necessárias para posicionamento adequado do cursor de Modo-M e Doppler.

Doppler pulsado – seguindo recomendações consensuais para avaliação da função diastólica do VE ³², especialmente na CMH ³³, os seguintes fluxos e medidas foram obtidos:

- Fluxo mitral

E: velocidade máxima da onda inicial

A: velocidade máxima da onda atrial

Razão E/A

TDE: tempo de desaceleração da onda E

TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico

- Fluxo venoso pulmonar (veia pulmonar superior direita)

S: velocidade máxima da onda sistólica

D: velocidade máxima da onda diastólica

Razão S/D

AR: velocidade máxima da onda atrial reversa

Doppler contínuo – a velocidade máxima (V) na via de saída do VE foi obtida com o uso do Doppler contínuo, alinhando-se o cursor ao longo dessa via. O gradiente foi automaticamente calculado através da equação de *Bernoulli* (gradiente = $4V^2$).

Doppler tecidual (DT) – essa é uma técnica mais recente de uso do efeito Doppler que permite a avaliação das velocidades do miocárdio em sístole e diástole, normalmente muito inferiores às velocidades dos fluxos. O método tem se mostrado mais sensível e específico do que o Doppler de

fluxo mitral na detecção de disfunção diastólica do VE, além de sofrer pouca influência de ambas – pré- e pós-carga, e de não se comportar de forma parabólica entre as diferentes fases dessa disfunção ³⁴⁻³⁷. Na CMH, o DT tem sido particularmente útil, pois permite diagnóstico diferencial com hipertrofia fisiológica do atleta, além de ter o poder de detectar alterações de relaxamento em indivíduos portadores de mutação para CMH que ainda não tenham expressado o fenótipo hipertrófico ^{38,39}. Essas propriedades do DT, aliadas à simplicidade com que as velocidades podem ser obtidas, determinaram a escolha desse método como um dos pilares do presente estudo.

Com orientação através do corte apical 4 câmaras e Doppler tecidual em cores, a amostra foi posicionada sobre a borda lateral do anel mitral, sendo obtidas as seguintes medidas com modo Doppler pulsado (figura 1):

- Ea: velocidade máxima longitudinal no início da diástole
- Aa: velocidade máxima longitudinal durante a sístole atrial
- razão Ea/Aa

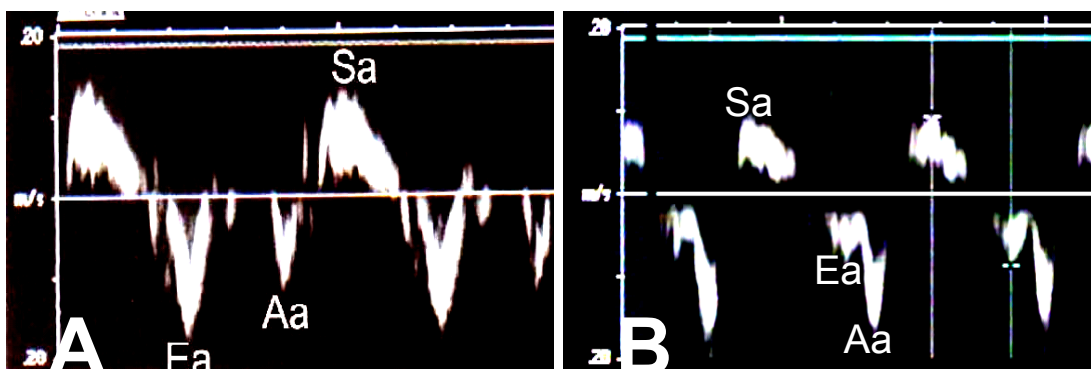


Figura 1 - A: traçado de Doppler tecidual do anel mitral em indivíduo normal. Na sístole ventricular, o anel se desloca longitudinalmente no sentido apical com velocidade Sa. No início da diástole, o anel se desloca em sentido contrário com velocidade Ea; no final da diástole, coincidente com a sístole atrial, o anel sofre um segundo movimento, com velocidade Aa. Sob condições normais, a velocidade Ea é superior a 12 cm/s e a razão Ea/Aa é maior que 1,0. Em **B**, o mesmo traçado em paciente com CMH. Nota-se velocidade Ea muito baixa e nítida inversão da razão Ea/Aa

Em estudo realizado em nossa unidade ⁴⁰, em 43 indivíduos normais normotensos com idades variando de 16 a 64 anos (média 33 anos), a velocidade Ea mínima foi de 13 cm/s e a razão Ea/Aa foi superior a 1,0 em todos.

Razão E/Ea – Esse índice, que engloba a velocidade E do fluxo mitral e a velocidade Ea do anel mitral, apresenta forte correlação positiva com a pressão diastólica final do VE e tem sido utilizado como um confiável marcador de disfunção diastólica. Na CMH, a razão E/Ea guarda relação com sintomas e capacidade de exercício ⁴¹, sendo o seu valor prognóstico foi realçado em estudo prospectivo envolvendo 80 pacientes jovens com CMH ⁴².

Dosagem do fragmento amino-terminal do pro-hormônio natriurético tipo B (NT-proBNP)

O NT-proBNP é um dos sub-produtos da clivagem do pro-hormônio proBNP existente predominantemente nos miócitos ventriculares. Essa clivagem, que é induzida por uma tensão anormalmente elevada sobre o miócito, lança na circulação o hormônio natriurético tipo B (BNP) e o peptídeo biologicamente inativo NT-proBNP ⁴³. Embora sem atividade biológica conhecida, as concentrações plasmáticas do NT-proBNP têm sido correlacionadas com disfunções ventriculares de modo similar ao que ocorre com os níveis do BNP no plasma ⁴⁴. Em estudo realizado na nossa unidade⁴⁵, as concentrações plasmáticas do NT-proBNP foram verificadas em 70 pacientes portadores de CMH com fração de ejeção do VE normal, resultando em forte correlação com a classe funcional, com o diâmetro atrial esquerdo e com a razão E/Ea. Esses achados são indicativos de que os níveis plasmáticos do NT-proBNP são sensíveis à disfunção diastólica do VE na CMH. Com base nesses fundamentos, a dosagem do NT-proBNP plasmático foi incluída no presente estudo como método de importância central.

Imediatamente após a realização dos ecocardiogramas, os pacientes foram submetidos a uma punção venosa em membro superior sendo retirada amostra sanguínea para dosagem da concentração plasmática do NT-proBNP. As amostras foram devidamente processadas (tubos EDTA, imersão em gelo, centrifugação e congelamento) e enviadas ao laboratório por lotes, juntamente com amostras de indivíduos normais ou portadores de

outras doenças cardíacas, condicionando uma análise absolutamente cega quanto ao estudo em andamento. A metodologia de dosagem encontra-se detalhadamente descrita no apêndice II.

Tratamento com losartan

Após a realização do ecocardiograma e a colheita da amostra sanguínea, os pacientes foram encaminhados a um cardiologista para orientação quanto ao tratamento.

O medicamento foi fornecido na forma de comprimidos de 50mg, de um mesmo fabricante nacional com certificado de qualidade. Para a primeira semana, a dose prescrita foi de 1 comprimido por dia. Não ocorrendo efeito colateral a dose deveria ser aumentada para 2 comprimidos por dia, com intervalo entre as tomadas estipulado em 12 horas.

Medicamentos em uso não foram suspensos. Os pacientes foram orientados a comunicar, pessoalmente ou por telefone, qualquer efeito adverso, dúvida ou preocupação. A cada mês, o pesquisador manteve contato telefônico com os participantes para conferir a aderência ao tratamento. A cada 2 meses, independentemente de qualquer circunstância, os participantes foram orientados a comparecer ao INCOR para avaliação clínica e fornecimento da medicação.

Após 6 meses de tratamento, os pacientes retornaram para serem submetidos às mesmas avaliações realizadas antes do tratamento, gerando os dados necessários para análise dos resultados.

Análise estatística

Os dados analisados foram aqueles obtidos antes e ao final de 6 meses de tratamento. Esses 2 momentos são respectivamente referidos como basal e 6 meses.

Para a variável classe funcional optou-se por trabalhar com as categorias assintomático e sintomático. Para verificar se ocorreram mudanças entre os momentos do estudo foi utilizado o teste de McNemar.

Para as variáveis contínuas foi realizada a análise descritiva dos dados por meio de médias com desvio-padrão, e medianas com percentis, valores mínimos e máximos.

Todas as variáveis Doppler ecocardiográficas obedeceram a uma distribuição Gaussiana e o teste *t* pareado foi utilizado para verificar se ocorreram modificações entre os momentos.

O NT-proBNP teve distribuição assimétrica e as concentrações plasmáticas entre os 2 momentos foram comparadas através do teste não paramétrico de Wilcoxon para medidas pareadas.

O nível de significância estatística dos testes foi $\alpha = 0,05$ (bi-caudal). Para todas as análises foi utilizado o *software* SPSS versão 10.1.

RESULTADOS

Características gerais

As características basais da população estudada, bem como alguns dados clínicos e ecocardiográficos relevantes, estão representados na tabela 1.

Houve equilíbrio entre os sexos (13 mulheres, 14 homens), com média de idade de 34,4 anos (18 a 50). Do total de indivíduos, 19 (70%) eram sintomáticos e 8 (30%) assintomáticos, sendo que 1/3 (9 pacientes) encontrava-se em classe funcional III. Os medicamentos em uso eram bloqueadores β -adrenérgicos (propranolol 160 mg e atenolol de 50 mg a 100 mg) em 4 (15%) pacientes, e bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil de 160 mg a 240 mg) em 9 (33%) pacientes.

Nenhum paciente apresentava gradiente sistólico máximo na via de saída do VE acima de 25 mmHg. As médias das espessuras do septo e da parede posterior são indicativas de grau importante de hipertrofia. Em todos os pacientes a fração de ejeção do VE estava normal ou aumentada.

Sumarizando os dados da tabela 1, os pacientes incluídos no estudo são, em média, jovens, predominantemente sintomáticos, com hipertrofia importante e sem gradiente significativo ou disfunção sistólica do VE.

Tabela 1. Dados demográficos, clínicos e ecocardiográficos

Paciente	Sexo / Idade	NYHA classe	Medicação (*)	AE (mm)	Gradiente (mmHg)	SIV (mm)	PP (mm)	DDVE (mm)	FES (%)
1	F / 28	2		36	9	19	10	39	43
2	M / 28	1		42	8	29	17	39	36
3	M / 25	3	V	44	8	38	14	44	43
4	M / 18	3	V	46	6	41	20	39	36
5	F / 22	3	β	43	4	24	9	44	38
6	M / 25	1		42	9	25	10	45	49
7	M / 46	2		44	5	30	11	40	35
8	F / 50	3	V	38	20	17	12	36	47
9	M / 49	3	β	49	8	34	12	46	37
10	F / 37	2	V	42	12	32	20	37	40
11	F / 50	3	V	37	8	27	10	45	48
12	F / 44	1		38	9	20	13	42	40
13	F / 43	1		43	5	16	11	46	39
14	F / 39	3	β	51	5	25	11	43	46
15	M / 43	1		35	4	16	9	53	39
16	F / 43	2		37	12	17	10	36	36
17	F / 28	3	V	43	5	16	11	36	41
18	M / 35	1		42	4	20	12	46	40
19	M / 19	1		40	7	25	10	42	43
20	F / 39	2		50	7	20	11	44	34
21	M / 24	1		35	15	21	13	41	48
22	M / 25	2	β	45	6	22	10	49	43
23	M / 19	2		45	23	41	11	33	49
24	F / 18	2		43	4	27	38	37	38
25	F / 43	2	V	56	12	32	15	41	44
26	M / 36	2	V	51	18	30	22	46	54
27	M / 48	3	V	43	9	28	19	46	41
Média	34,4	2,04		43,1	9,2	25,6	13,7	42,1	41,8
DP	10,9	0,8		6,4	5,5	7,4	6,1	4,6	5,1

AE: diâmetro atrial esquerdo; SIV: espessura diastólica do septo interventricular; PP: espessura diastólica da parede posterior do VE; DDVE: diâmetro diastólico do VE; FES: fração de encurtamento sistólico do VE.

(*): V = verapamil; β = beta-bloqueador; DP: 1 desvio padrão

Tolerabilidade

Os pacientes foram submetidos à avaliação final após um período médio de 176 dias (158 a 197 dias, aproximadamente 6 meses). Todos conseguiram manter a dosagem regular de 100 mg de losartan por dia sem efeitos adversos significativos, mesmo naqueles que estavam tomando outros medicamentos. Não houve relato de hipotensão arterial sintomática. Na tabela 2 estão representados os valores médios da pressão arterial e da frequência cardíaca, antes do tratamento e na avaliação final. Não houve alteração da frequência cardíaca e a pressão arterial sofreu apenas leve declínio sem significância estatística.

Tabela 2. Pressão arterial e frequência cardíaca (médias, DP, valores mínimos e máximos) aferidas nos 27 pacientes, antes do tratamento e na avaliação final

	Basal	6 meses	p
Pressão arterial sistólica (mmHg)	127,2 ± 10 (106 a 140)	123,1 ± 9 (98 a 138)	NS
Pressão arterial diastólica (mmHg)	74,2 ± 8 (61 a 89)	70,8 ± 8 (56 a 84)	NS
Frequência cardíaca (bpm)	71,7 ± 8 (57 a 88)	70,9 ± 7 (58 a 84)	NS

mmHg: milímetros de mercúrio; bpm: batimentos por minuto; NS: não significante

Sintomas

Dos 19 pacientes sintomáticos antes do tratamento, 8 (42%) passaram a não mais referir dispnéia ($p=0,008$). Entre os 2 momentos do

estudo, a classe funcional média variou de $2,04 \pm 0,81$ para $1,48 \pm 0,64$ ($p=0,0001$). Nenhum paciente referiu piora funcional.

Ecocardiograma modo-M

Na tabela 3 estão representadas as médias das medidas ecocardiográficas obtidas nos 2 momentos do estudo. Em relação às medidas basais, ocorreu variação (redução) significativa do diâmetro atrial esquerdo. Em relação ao ventrículo esquerdo, não foram observadas variações nos parâmetros cavitários, parietais ou sistólicos.

Tabela 3. Valores médios obtidos com ecocardiograma modo-M nos 2 momentos do estudo

	Basal	6 meses	p
AE (mm)	$43,3 \pm 6,2$	$40,5 \pm 6,1$	$<0,0001$
DDVE (mm)	$42,1 \pm 4,4$	$41,7 \pm 4,1$	NS
SIV (mm)	$25,6 \pm 7,4$	$25,2 \pm 7,1$	NS
PP (mm)	$13,7 \pm 6,1$	$13,9 \pm 5,8$	NS
SIV+PP/DDVE	$0,94 \pm 0,3$	$0,93 \pm 0,3$	NS
FES (%)	$41,8 \pm 5,1$	$42,5 \pm 5,4$	NS

AE: diâmetro atrial esquerdo; SIV: espessura diastólica do septo interventricular; PP: espessura diastólica da parede posterior do VE; FES: fração de encurtamento sistólico do VE

Doppler do fluxo mitral

Não ocorreram alterações significantes nas médias das velocidades, intervalos e índices do fluxo de entrada do VE (tabela 4). Entretanto, numa

análise qualitativa, pacientes com razão $E/A < 1,0$ (relaxamento alterado) antes do tratamento, aos 6 meses estavam com $E/A \geq 1,0$ (figura 2); pacientes com elevada razão E/A (padrão restritivo) responderam ao tratamento com nítida melhora desse parâmetro (figura 3). Nas condições basais, E/A variava de 0,6 a 3,1; após o tratamento, essa variação ficou menor, passando para 1,0 a 2,6.

Tabela 4. Velocidades, intervalos, e razões obtidos com Doppler mitral e venoso pulmonar nos 2 momentos do estudo

	Basal	6 meses	p
E (cm/s)	76,2 ± 22,4	72,2 ± 18,7	NS
E/A	1,52 ± 0,56	1.49 ± 0.49	NS
TDE (ms)	197,8 ± 67,5	215,1 ± 68,5	NS
TRIV (ms)	97,2 ± 26,3	102,5 ± 22,6	NS
S (cm/s)	59,3 ± 13,1	56,6 ± 9,8	NS
D (cm/s)	45,3 ± 12,3	45,6 ± 13,2	NS
S/D	1,39 ± 0,44	1,33 ± 0,43	NS
AR (cm/s)	36,4 ± 9,7	32,2 ± 6,2	0,008

E: velocidade máxima da onda inicial do fluxo mitral; A: velocidade máxima da onda atrial do fluxo mitral; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; S: velocidade máxima da onda sistólica do fluxo venoso pulmonar; D: velocidade máxima da onda diastólica do fluxo venoso pulmonar; AR: velocidade máxima da onda atrial reversa do fluxo venoso pulmonar

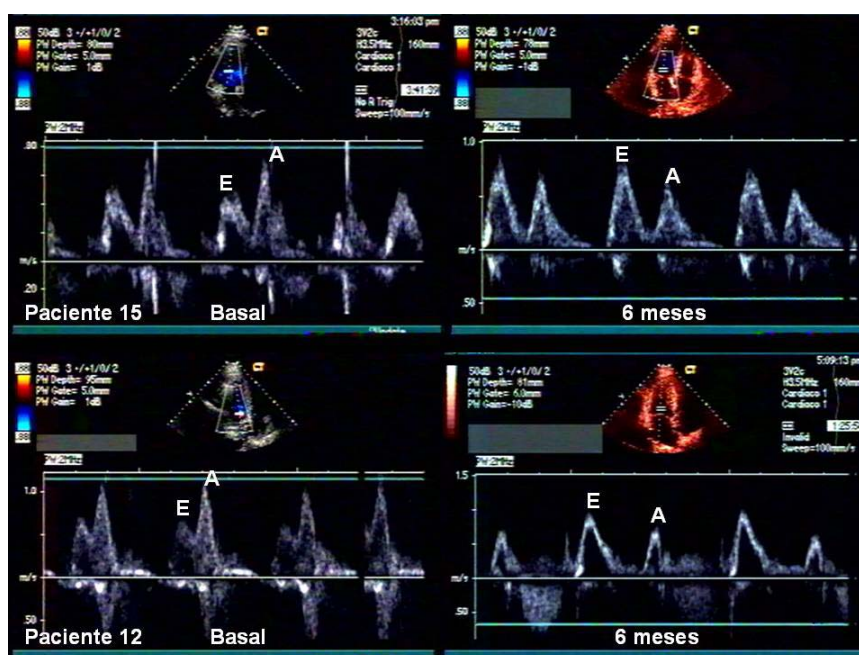


Figura 2 - Doppler do fluxo mitral em 2 pacientes antes do tratamento e na avaliação final. A razão E/A $<1,0$ passou para valores $>1,0$. Essas modificações são compatíveis com melhora do relaxamento miocárdico

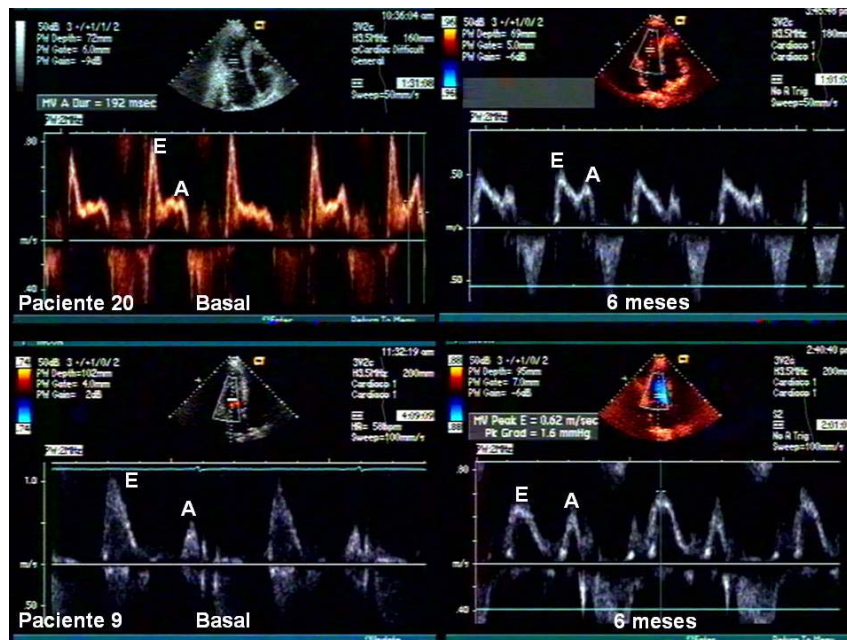


Figura 3 - Doppler do fluxo mitral em 2 pacientes antes do tratamento e na avaliação final. A razão E/A, que era muito elevada, diminuiu de forma considerável e a desaceleração de E tornou-se mais lenta. Essas modificações são compatíveis com diminuição da pressão atrial esquerda no início da diástole

Doppler do fluxo venoso pulmonar

Os valores médios das velocidades e índices obtidos através da avaliação do fluxo na veia pulmonar superior direita estão representados na tabela 4. Embora não tenham ocorrido mudanças nas velocidades S e D e na razão S/D, a velocidade AR diminuiu de forma significativa.

Doppler contínuo

Após o tratamento, em nenhum paciente foi detectado gradiente sistólico importante no VE, tanto intraventricular como na via de saída.

Doppler tecidual

Na avaliação final ocorreram as seguintes alterações em relação às medidas iniciais: aumento da velocidade Ea, aumento da razão Ea/Aa e diminuição da razão E/Ea, todas com significância estatística (tabela 5 e figura 4).

Tabela 5. Médias das velocidades e razões obtidas com Doppler tecidual do anel mitral, antes do tratamento e na avaliação final

	Basal	6 meses	p
Ea (cm/s)	10,7 ± 3,2	11,95 ± 3,01	0,004
Ea/Aa	1,11 ± 0,36	1,33 ± 0,48	0,009
E/Ea	8,37 ± 5,4	6,46 ± 3,2	0,004

Ea: velocidade máxima longitudinal do anel mitral no início da diástole; Aa: velocidade máxima longitudinal do anel mitral na sístole atrial; E: velocidade máxima da onda inicial do fluxo mitral

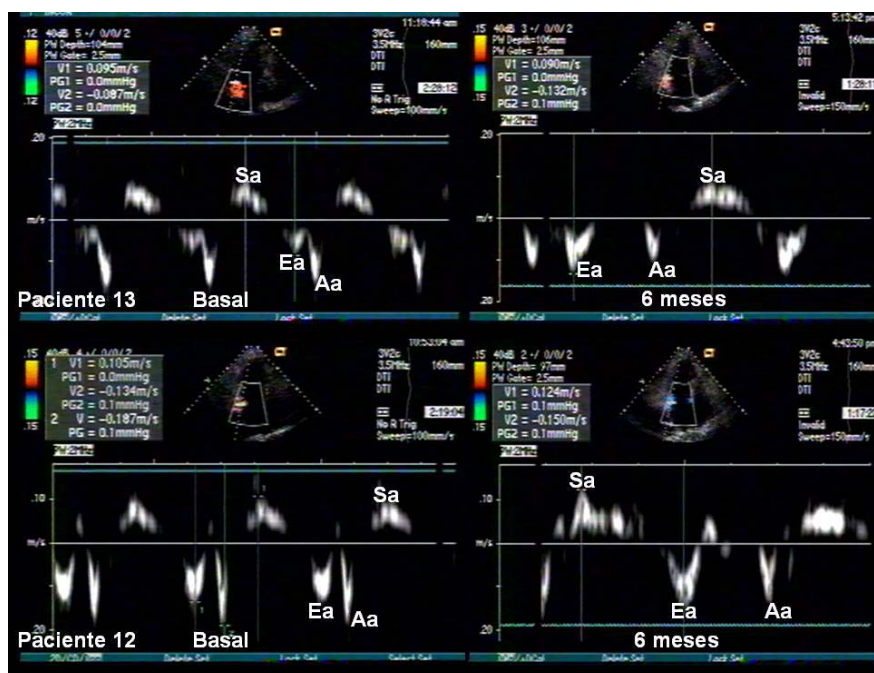


Figura 4 - Doppler tecidual do anel mitral em 2 pacientes. Antes do tratamento a razão Ea/Aa era $<1,0$ nos 2 casos. Aos 6 meses a razão Ea/Aa aumentou para $>1,0$ juntamente com aumento da velocidade Ea. Essas modificações são compatíveis com melhora do relaxamento miocárdico

Sumarizando os dados Doppler ecocardiográficos, entre os 2 momentos do estudo ocorreu melhora da função diastólica do VE, o grau de hipertrofia não se modificou e o tratamento não foi capaz de provocar obstrução ou aumentar os gradientes pré-existentes.

NT-proBNP

Ao final dos 6 meses de tratamento, as concentrações plasmáticas do peptídeo diminuíram de forma significante em relação aos níveis pré-tratamento. A média diminuiu de 1238 pg/ml para 910 pg/ml e a mediana de 652 pg/ml para 349 pg/ml, com diminuição também dos quartis e dos valores

máximo e mínimo. A figura 5 mostra a redução do NT-proBNP que ocorreu entre os 2 momentos do estudo.

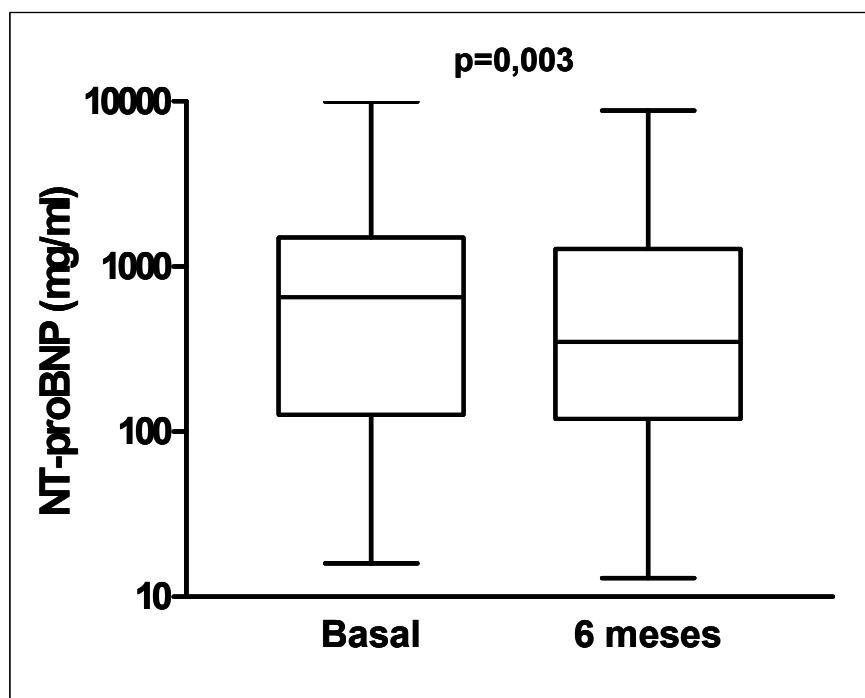


Figura 5 - Distribuição do NT-proBNP plasmático (em escala logarítmica) nos 27 pacientes, na avaliação inicial e aos 6 meses de tratamento com losartan. Nas caixas estão representadas as medianas (barras horizontais), o terceiro quartil (limite superior) e o primeiro quartil (limite inferior). As barras de erro indicam os valores máximo e mínimo

Análise de subgrupos quanto à medicação prévia

Foram realizadas análises comparativas entre os subgrupos, medicado e não medicado, em relação às respostas ao tratamento com losartan, não sendo encontradas diferenças significantes quanto às variáveis E/Ea e NT-proBNP.

DISCUSSÃO

No presente estudo, as modificações Doppler ecocardiográficas ocorridas, assim como a diminuição dos níveis plasmáticos do NT-proBNP, são indicativas de que tenha havido melhora da disfunção diastólica do VE relacionada ao tratamento com losartan. Coerentemente com esses resultados, os pacientes relataram significativa melhora sintomática. De acordo com as medidas ecocardiográficas em modo-M, não houve redução do grau de hipertrofia do VE (foram comparadas as espessuras do septo interventricular e da parede posterior, a cavidade do VE em diástole e a razão $IVS+PP/DDVE$ que engloba os 3 parâmetros).

Na CMH, o aumento do AE, em ritmo sinusal e na ausência de insuficiência mitral importante, é sinal de remodelamento atrial decorrente da disfunção diastólica do VE. Por analogia, a redução do seu diâmetro deve ser interpretada como um sinal de melhora da disfunção, e essa redução ocorreu de forma significativa nos pacientes estudados. A ausência de mudanças médias significantes nos índices obtidos com Doppler dos fluxos mitral e venoso pulmonar não deve ser interpretada como incongruente, visto que essas velocidades e intervalos apresentam distribuição parabólica entre tipos diferentes de disfunção diastólica³⁵. Assim, em caso de melhora, uma razão $E/A < 1$ (distúrbio de relaxamento) deve aumentar, enquanto que uma razão E/A muito elevada (distúrbio de complacência) deve diminuir, o que ocorreu no presente estudo, como pode ser verificado nas figuras 2 e 3. O mesmo comportamento parabólico pode ocorrer com o TDE, o TRIV e a relação S/D , justificando a ausência de mudanças significantes nas médias desses índices. Em relação à velocidade AR, sua redução sugere que o

esvaziamento atrial esquerdo possa ter sido facilitado pela melhora da função diastólica do VE.

As modificações detectadas com DT foram mais expressivas e consistentes, pois as velocidades e índices obtidos com essa técnica não apresentam o comportamento parabólico dos fluxos e não são tão dependentes das cargas^{36,37}. O aumento observado na média da velocidade Ea reflete melhor relaxamento, assim como o aumento da razão Ea/Aa. Quanto à razão E/Ea, sua diminuição se deu provavelmente por redução das pressões de enchimento do VE^{35,41}.

O BNP circula no sangue proporcionalmente à severidade de uma disfunção ventricular de qualquer natureza, incluindo disfunção diastólica⁴⁷. Na CMH, as concentrações plasmáticas do BNP têm sido correlacionadas com as classes funcionais e com os graus de hipertrofia e obstrução^{48,49}. No presente trabalho foi utilizada a dosagem do NT-proBNP, um peptídeo com 76 aminoácidos que resulta da fragmentação do proBNP (molécula com 108 aminoácidos precursora do BNP, presente em grande quantidade no miócito ventricular). Ao contrário do BNP, que tem função protetora na insuficiência cardíaca, o fragmento NT-proBNP não possui atividade biológica conhecida. No entanto, o NT-proBNP aumenta no plasma de pacientes com disfunção ventricular e pode ser dosado com sensibilidade e especificidade comparáveis ao BNP^{43,44}. No estudo de Arteaga *et al*⁴⁵, as concentrações plasmáticas do NT-proBNP foram relacionadas à classe funcional, ao diâmetro atrial esquerdo, à severidade da hipertrofia e à razão E/Ea. No presente trabalho, a queda significativa dos valores do NT-proBNP

plasmático que se deu após 6 meses de tratamento com losartan, principalmente por ter ocorrido em pacientes portadores da forma não obstrutiva da doença, é fortemente sugestiva de que a função diastólica do VE tenha melhorado.

Na CMH, a hipertrofia é resultante de mutação em algum dos 10 genes codificadores de proteínas sarcoméricas. Para que a mutação gere o fenótipo, o que pode ocorrer em qualquer época e em diversas extensões, muitas etapas e mediadores são necessários, a maioria dos quais ainda desconhecida ⁸. A Ang II pode ser um desses fatores, pois é o peptídeo efetivo do sistema renina-angiotensina (SRA), exercendo ação fundamental na homeostase cardiovascular. Seu papel no desenvolvimento da hipertrofia miocárdica secundária está bem estabelecido ⁵⁰, e a regressão da hipertrofia que ocorre com o uso de bloqueadores dos receptores AT₁ parece ir além do controle da pressão arterial ⁵¹. No entanto, não há evidências de que a Ang II seja um fator mediador importante na hipertrofia da CMH, apenas circunstâncias ²⁰. A ausência de sinais de regressão de hipertrofia após o tratamento com losartan não deve ser interpretada como resultado definitivo. A ecocardiografia modo-M é um método muito útil para diagnóstico e quantificação de hipertrofia ventricular esquerda, assim como para avaliar sua eventual regressão. No entanto, graus muito discretos de regressão podem passar despercebidos, pelo que se pode inferir a partir de resultados obtidos com outros métodos ⁵². Além disso, tendo em vista o tamanho da amostra, a possibilidade de um erro tipo II deve ser levada em conta, mesmo

que os valores tenham sido virtualmente iguais nos 2 momentos da pesquisa.

Mecanismos

Na CMH, o antagonismo da Ang II pode ser benéfico por intermédio de alguns mecanismos. Nos pacientes tratados neste estudo não ocorreu regressão da hipertrofia, pelo menos de forma evidente. Conseqüentemente, os benefícios devem ter sido decorrentes do bloqueio das ações deletérias da Ang II sobre as propriedades diastólicas do miocárdio.

Evidências experimentais e clínicas dão suporte à ação da Ang II em promover fibrose miocárdica e múltiplas vias podem estar envolvidas na mediação desse efeito profibrótico ¹⁵⁻¹⁷. A interação da Ang II com os receptores AT₁ localizados nos fibroblastos cardíacos pode resultar em hiperplasia dos mesmos, ativação da síntese do colágeno e inibição das suas vias de degradação ⁵³. A fibrose pode resultar também de uma resposta reparadora à inflamação miocárdica induzida pela interação da Ang II com os receptores AT₁ da microvasculatura miocárdica ⁵⁴. Independentemente das vias envolvidas, parece haver sempre um mecanismo sinérgico entre a Ang II e outros fatores profibróticos reguladores do colágeno miocárdico ⁵⁵. Na CMH, a fibrose é um achado comum, não dependente da severidade da hipertrofia, podendo intensificar a disfunção diastólica, acelerar a evolução para estágios avançados e aumentar o risco de morte súbita ⁷⁻¹¹. De fato, observou-se que quando a síntese do colágeno

prevalece sobre a sua degradação, aumenta a disfunção diastólica restritiva em pacientes com CMH ⁵⁶.

Na hipertrofia miocárdica secundária à hipertensão arterial, tem-se demonstrado cumulativamente que losartan é eficaz na diminuição da fibrose e na melhora da disfunção diastólica do VE ⁵⁷⁻⁶¹; em termos de CMH, esse efeito anti-fibrótico só foi demonstrado em animais ^{26, 27}. Nos pacientes envolvidos no presente estudo, a hipótese de que tenha havido regressão de fibrose não pôde ser comprovada pela metodologia empregada, embora seja uma possibilidade muito atraente com base no que se conhece da fisiopatologia da doença, dos efeitos da Ang II, da farmacologia do losartan e dos resultados obtidos em estudos experimentais e clínicos.

A Ang II pode dificultar diretamente o relaxamento miocárdico ⁶²⁻⁶⁴, e essa ação deve ser considerada ao se discutir os potenciais efeitos do antagonismo da Ang II sobre a função diastólica do VE. Outro mecanismo que pode explicar os benefícios encontrados neste trabalho é a ação periférica vasodilatadora do losartan. De fato, os efeitos periféricos da droga podem ter diminuído a pós-carga, mas não há publicação disponível que indique os vasodilatadores em geral como uma opção terapêutica efetiva para pacientes com CMH. Entretanto, não há como se descartar esse benefício, pelo menos como coadjuvante. Nesse sentido, a queda não significativa da pressão arterial, bem como a ausência de sintomas de hipotensão não foram surpreendentes, pois losartan foi muito bem tolerado por pacientes cardiopatas não hipertensos ²³⁻²⁶, assim como por

normotensos com disfunção diastólica que respondem ao exercício com hipertensão arterial ⁶⁵.

Pesquisas recentes têm demonstrado que na CMH, assim como em outras doenças do coração, existe uma disfunção na atividade nervosa simpática cardíaca e essa disfunção se correlaciona com estágios avançados de insuficiência ventricular, podendo ser preditora de evolução desfavorável ⁶⁶⁻⁶⁸. Pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada foram tratados durante 6 meses com candesartan, um bloqueador dos receptores AT1 da Ang II, e no final do tratamento a atividade simpática cardíaca havia melhorado de forma significativa, coincidindo com melhora sintomática e queda dos níveis do BNP plasmático⁶⁹. Essas recentes evidências dão suporte a mais um relevante mecanismo através do qual o antagonismo da Ang II possa ter exercido efeitos benéficos em nossos pacientes.

Este é o primeiro estudo aberto em pacientes com CMH, em que foi utilizada uma droga que bloqueia os efeitos da Ang II sobre os receptores AT1, resultando em melhora da disfunção diastólica do VE possivelmente por interferir na fisiopatologia dessa doença genética de caráter irreversível. Esses resultados preliminares são muito promissores, criando novas possibilidades para esses pacientes, já que as opções farmacológicas disponíveis (bloqueadores de receptores β -adrenérgicos e bloqueadores de canais de cálcio) são apenas paliativas, não tendo sido associadas a aumento da sobrevida. A possibilidade de que um agente farmacológico possa agir no miocárdio, atenuando a fibrose e modulando a atividade

simpática, deve ser recebida com entusiasmo e novos estudos deverão ser conduzidos para confirmar essa hipótese.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas limitações são reconhecidas e devem ser comentadas:

- Amostragem: o número de pacientes incluídos pode ser considerado pequeno. No entanto, como se trata de uma doença infreqüente e os critérios de inclusão foram rígidos, o número foi considerado razoável. A maioria dos casos excluídos do estudo foi em decorrência de fatores que poderiam prejudicar a análise dos resultados. Entretanto, em caso de comprovação do benefício do antagonismo da Ang II na CMH, a terapêutica poderia ser estendida à maioria dos pacientes, respeitadas as contra-indicações.
- Delineamento: o estudo foi aberto e não contou com um grupo controle. O motivo principal de se conduzir a pesquisa dessa forma foi o número de pacientes envolvidos. Em sua revisão sistemática, Maron ⁹ escreveu: “a maioria dos estudos clínicos em pacientes com CMH são observacionais e retrospectivos devido à dificuldade em se organizar ensaios clínicos randomizados de grande porte em uma doença com expressão heterogênea, triagem seletiva e mecanismos variados de morbidade e mortalidade. Portanto, na CMH o nível de evidência que norteia a conduta é derivado primariamente de estudos não randomizados”.
- Duração: para efeitos de estudo preliminar, 6 meses foi considerado período suficiente para que alguns resultados aparecessem em caso

de eficácia do tratamento. Além disso, durante esse período ocorre expressiva renovação do colágeno miocárdico.

- Efeito placebo: não pode ser afastada a possibilidade de efeito placebo como responsável pela melhora sintomática.
- Doppler ecocardiografia: variações intra e inter-observador são universalmente reconhecidas, embora a maioria dos índices de função diastólica utilizados neste estudo seja de boa reprodutibilidade ⁷⁰. Tentou-se minimizar essa limitação com medidas múltiplas, computando-se a média para avaliação. Alguns grupos de parâmetros resultaram modificados com o tratamento e outros não, o que reforça a possibilidade de que não tenha ocorrido viés importante.

CONCLUSÃO

Em 27 pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva, tratados com losartan 100 mg/dia durante 6 meses, ocorreram modificações ecocardiográficas e bioquímicas indicativas de melhora da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
2. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:655-70.
3. Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979; 59:689-706.
4. Thompson DS, Wilmshurst P, Juul SM, Waldron CB, Jenkins BS, Coltart DJ, Webb-Peploe MM. Pressure-derived indexes of left ventricular isovolumic relaxation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1983;49:259-67.
5. Briguori C, Betocchi S, Romano N, Manganelli F, Angela Losi M, Ciampi Q, Gottilla R, Lombardi R, Condorelli M, Chiariello M. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 1999;84:309-15.
6. De Marchi SF, Allemann Y, Seiler C. Relaxation in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease: relations between hypertrophy and diastolic dysfunction. *Heart* 2000;83:678-84.

7. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis and small vessel disease. *Heart* 2000;84:476-82.
8. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000;355:58-60.
9. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
10. Bernstein M. Relação entre o colágeno miocárdico e a evolução clínica e ecocardiográfica de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.
11. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:36-44.
12. Brugada R, Kelsey W, Lechin M, Zhao Z, Yu QT, Zoghbi W, Quinones M, Elstein E, Omran A, Rakowski H, Wigle D, Liew CC, Sole M, Roberts R, Marian AJ. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J investing Med* 1997;45:542-51.
13. Li RK, Li G, Mickle DAG, Weisel RD, Merante F, Luss H, Rao V, Christakis GT, Williams WG. Overexpression of transforming growth

factor-beta 1 and insulin-like growth factor-I in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:874-81.

14. Hasegawa K, Fujiwara H, Koshiji M, Inada T, Ohtani S, Doyama K, Tanaka M, Matsumori A, Fujiwara T, Shirakami G, Hosoda K, Nakao S, Sasayama S. Endothelin-1 and its receptor in hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 1996;27:259-64.
15. Kawano H, Do YS, Kawano Y, Starnes V, Barr M, Law RE, Hsueh WA. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation* 2000;101:1130-7.
16. Kawaguchi H, Kitabatake A. Renin-angiotensin system in failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:201-9.
17. Brilla CG, Maisch B, Zhou G, Weber KT. Hormonal regulation of cardiac fibroblast function. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl C):45-50.
18. Ogino K, Ogura K, Kinugawa T, Osaki S, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Tomikura Y, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C. Neurohumoral profiles in patients with hypertrophic cardiomyopathy: differences to hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circ J* 2004;68:444-50.
19. Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993;342:1085-6.

20. Tesson F, Dufour C, Moolman JC, Carrier L, Al-Mahdawi S, Chojnowska L, Dubourg O, Soubrier E, Brink P, Komajda M, Guicheney P, Schwartz K, Feingold J. The influence of the angiotensin I converting enzyme genotype in familial hypertrophic cardiomyopathy varies with the disease mutation. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:831-8.
21. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JA, Smith RD. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptors antagonists. *Pharmacol Rev* 1993;45:205-51.
22. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptors blockers. *Circulation* 2001;103:904-12.
23. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
24. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, Lejemtel T, Dekock M. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;88 (part 1):1602-9.

25. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dicstein K, Frey M, Young J, Klinger G, Makris L. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995;91:691-7.
26. Masutomo K, Makino N, Fushiki MS. Effects of losartan on the collagen degradative enzymes in hypertrophic and congestive types of cardiomyopathic hamsters. *Mol Cell Biochem* 2001;224:19-27.
27. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, Youker K, Evans A, Entman M, Roberts R, Marian AJ. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:789-91.
28. Brawnwald E, Seidman CE, Sigwart U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;106:1312-6.
29. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH 3rd, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert

Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003;24:1965-91.

30. The Criteria Committee of the New York Heart Association: nomenclature and criteria for diagnosis. 9^a ed. Boston, Little, Brown, 1994.
31. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
32. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C, Lepage S, Martin RP, Mercier LA, O'Kelly B, Prieur T, Sanfilippo A, Sasson Z, Alvarez N, Pruitt R, Thompson C, Tomlinson C. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:736-60.
33. Keren G, Maron BJ. Patterns of pulmonary venous and transmitral flow velocity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:494-502.
34. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.

35. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-75.
36. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, Korkmaz ME, Flachskampf F, Garcia M, Thomas JD. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002;87:336-9.
37. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:609-17.
38. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001;88:55-8.
39. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128-30.

40. Araujo AQ, Arteaga E, Buck PC, Leão J, Mady C. Plasma NT-proBNP is elevated in adults with sickle cell disease without clinical heart failure. *J Cardiac Fail* 2004;10 (abstract suppl):S41(086).
41. Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, Sorajja P, Doi Y, McKenna WJ. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart* 2002;87:247-51.
42. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, Denfield SW, Dreyer WJ, Price JF, Clunie S, Bezold LI, Hays AL, Towbin JA, Eidem BW. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109:1756-62.
43. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
44. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:289-93.
45. Arteaga E, Araujo AQ, Buck PC, Ianni BM, Rabelo R, Mady C. Plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide quantification in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005;xx:1-5 (In Press).

46. Matsumoto AY, Arteaga E, Ianni BM, Braga AMFW, Buck P, Mady C. Relationships among exercise capacity, hypertrophy, and left ventricular diastolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005 (*in press*).
47. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
48. Briguori C, Betocchi S, Manganelli F, Gigante B, Losi MA, Ciampi Q, Gottilla R, Violante A, Tocchetti CG, Volpe M, Chiariello M. Determinants and clinical significance of natriuretic peptides in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001;22:1328-36.
49. Maron BJ, Venkatakrisna N, Tholakanahalli VN, Zenovich AG, Casey SA, Duprez D, Aeppli DM, Cohn JN. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109:984-9.
50. Lijnen P, Petrov V. Renin-angiotensin system, hypertrophy and gene expression in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:949-70.
51. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H; LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study

- Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
52. Myerson SG, Bellenger NG, Pennell DJ. Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance. *Hypertension* 2002;39:750-5.
 53. González A, López B, Querejeta R, Díez J. Regulation of myocardial fibrillar collagen by angiotensin II. A role in hypertensive heart disease? *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:1585-93.
 54. Tokuda K, Kai H, Kuwahara F, Yasukawa H, Tahara N, Kudo H, Takemiya K, Koga M, Yamamoto T, Imaizumi T. Pressure-independent effects of angiotensin II on hypertensive myocardial fibrosis. *Hypertension* 2004;43:499-503.
 55. Dostal DE. Regulation of cardiac collagen, angiotensin and cross-talk with local growth factors. *Hypertension* 2001;37:841-4.
 56. Lombardi R, Betocchi S, Losi MA, Tocchetti CG, Aversa M, Miranda M, D'Alessandro G, Cacace A, Ciampi Q, Chiariello M. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:1455-60.
 57. Díez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated

with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105:2512-7.

58. Warner JG Jr, Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1567-72.
59. Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Rokkedal J, Papademetriou V, Dahlöf B, Aalto T, Gerds E, Devereux RB. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Circulation* 2002;105:1071-6.
60. Tanaka H, Oki T, Tabata T, Yamada H, Harada K, Kimura E, Oishi Y, Ishimoto T, Ito S. Losartan improves regional left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertension: accurate evaluation using a newly developed color-coded tissue Doppler imaging technique. *J Card Fail* 2004;10:412-20.
61. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlöf B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004;110:552-7.

62. Neyses L, Vetter H. Impaired relaxation of the hypertrophied myocardium is potentiated by angiotensin II. *J Hypertens* 1989;7(suppl 6):S104-5.
63. Schunkert H, Dzau VJ, Tang SS, Hirsch AT, Apstein CS, Lorell BH. Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overload left ventricular hypertrophy: effects on coronary resistance, contractility, and relaxation. *J Clin Invest* 1990;86:1913-20.
64. Cheng CP, Suzuki M, Ohte N, Ohno M, Wang ZM, Little WC. Altered ventricular and myocyte response to angiotensin II in pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1996;78:880-92.
65. Warner JG Jr, Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1567-72.
66. Matsuo S, Nakamura Y, Tsutamoto T, Kinoshita M. Impairments of myocardial sympathetic activity may reflect the progression of myocardial damage or dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2002;9:407-12.
67. Terai H, Shimizu M, Ino H, Yamagushi M, Uchiyama K, Oe K, Nakajima K, Taki J, Kawano M, Mabuchi H. Changes in cardiac sympathetic

nerve innervation and activity in pathophysiologic transition from typical to end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2003;44:1612-7.

68. Hiasa G, hamada M, saeki H, Ogimoto A, Ohtsuka T, Hara Y, Shigema Y. Cardiac sympathetic nerve activity can detect congestive heart failure sensitively in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2004;126:679-86.
69. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, Kurabayashi M. Effects of candesartan on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:661-7.
70. Palmieri V, Arezzi E, Sabatella M, Celentano A. Interstudy reproducibility of parameters of left ventricular diastolic function: a Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1128-35.

APÊNDICES

APÊNDICE I

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

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

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Efeito do bloqueio da angiotensina II com losartan na miocardiopatia hipertrófica com ênfase na função diastólica avaliada pelo doppler tecidual**

PESQUISADOR: Aloir Queiroz de Araujo Sobrinho CARGO/FUNÇÃO: **médico pesquisador**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: CRMES 2351

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor – Unidade Clínica de Cardiopatias Gerais.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 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.

1. O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem por objetivo avaliar alguns detalhes da estrutura e do funcionamento do coração de pessoas que têm doenças do músculo cardíaco, Com este estudo poderemos obter informações importantes, por exemplo, sobre as diferenças nos sintomas e respostas ao tratamento entre pessoas com o mesmo tipo de doença. Além da avaliação, o(a) Sr(a) deverá receber um novo medicamento, de nome genérico LOSARTAN, que será descrito adiante.

Neste estudo o(a) Sr(a) deverá ser submetido(a) a alguns exames que já deve conhecer:

Exames de sangue de rotina como os que todos os pacientes fazem.

Eletrocardiograma simples, que é um exame totalmente inócuo e indolor.

Ecocardiograma simples para medir o tamanho, a espessura do músculo do coração e o funcionamento do bombeamento do sangue. É um exame bastante simples, totalmente indolor e inócuo, ou seja, não causa nenhum problema ao corpo.

Obs: Pode ocorrer algum tipo de desconforto durante os seguintes exames:

Exames de sangue: ligeira “picadinha” para colher o sangue para exames.

O eletrocardiograma e ecocardiograma não provocam nenhum desconforto.

3. Os riscos e/ou complicações que podem ocorrer são: formação de hematoma (mancha roxa) no local da punção para os exames de sangue. O eletrocardiograma e o ecocardiograma não oferecem nenhum risco.

O Medicamento (remédio) a ser usado tem o nome genérico de Losartan. Será dado em forma de comprimidos e a dose será de 50mg 2 vezes por dia. Esse medicamento é usado por pessoas que têm hipertensão arterial (pressão alta), com muito sucesso. Atualmente, milhares, talvez milhões de pessoas no mundo tomem

esse remédio. Com o tempo, descobriu-se que esse remédio também é útil em doentes com insuficiência cardíaca e em pessoas que sofreram enfartes.

Nas pessoas que têm pressão normal, como é o seu caso, não há o risco de pressão baixa que seja perigosa. Os efeitos colaterais (reações) são raros, sem descrição de doenças provocadas pelo remédio e qualquer sintoma indesejável desaparece rapidamente com a retirada do mesmo.

Por que tomar o Losartan? Como foi mencionado, doentes com insuficiência cardíaca de várias causas e que sofreram enfartes, são beneficiados por esse medicamento, havendo trabalhos demonstrando uma melhora dos sintomas e uma melhor perspectiva de vida. Existem algumas evidências científicas de que o losartan possa ser útil para o(a) senhor(a) que é portador de uma doença do músculo do coração (miocardiopatia hipertrófica). Não há necessidade de parar com os outros remédios, pelo contrário, deverão ser mantidos nas mesmas doses.

4. Este tratamento pode levar a uma melhora da função do coração e, portanto, trazer benefícios como diminuição dos sintomas e aumento da sua capacidade física. Por exemplo, se ocorrer a melhora que esperamos, alguns pacientes deverão sentir menos falta de ar, dor no peito, palpitações; os exames (eletrocardiograma e ecocardiograma) poderão comprovar a melhora. Os resultados não deverão ser imediatos e a duração prevista do estudo é de 6 meses, podendo ser prorrogado até um ano. Caso os resultados sejam comprovadamente favoráveis (positivos), o remédio poderá ser dado por mais tempo, sempre visando uma melhor qualidade de vida aos portadores de miocardiopatia.
5. Para a sua doença não existe, no momento, nenhum outro tipo de tratamento novo além do que está sendo proposto, que possa ser utilizado para que tenhamos os mesmos resultados e benefícios sem riscos para a sua pessoa.

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.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Edmundo Arteaga

Unidade Clínica de Cardiopatias Gerais – InCor-HC-FMUSP – Tel.: (11) 30695057; Fax (11) 30605346
Av. Dr. Eneas de C. Aguiar, 44 – São Paulo – SP – CEP: 04303-900

Dr. Aloir Queiroz de Araujo Sobrinho

Unidade Clínica de Cardiopatias Gerais – InCor-HC-FMUSP – Tel.: (11) 30695057; Fax (11) 30605346
Av. Dr. Eneas de C. Aguiar, 44 – São Paulo – SP – CEP: 04303-900

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2.00 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável leg

assinatura do pesquisador
carimbo ou nome legível)

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO

(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

- 1.** Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
- 2.** A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
- 3.** O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
- 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.

APÊNDICE II

Metodologia de dosagem do fragmento N-terminal do proBNP

O imunoensaio que quantifica o fragmento N-terminal do proBNP (abreviado para apenas NT-proBNP no nome comercial) é um imunoensaio por eletroquimioluminescência realizado no analisador automatizado Elecsys da Roche Diagnostics. A amostra de preferência para essa dosagem é o soro. O NT-proBNP no soro é estável por até 6 horas à temperatura ambiente, por até 3 dias refrigerado (4-8°C) e por pelo menos 12 meses quando estocado a -20°C. Esse imunoensaio tem as seguintes características:

- 1- É um ensaio em "sanduíche", com duração total de 18 minutos, composto por anticorpos policlonais que reconhecem epítomos localizados na porção N-terminal (aminoácidos 1-76) do pro-BNP (aminoácidos 1-108).

NOTA: É importante ressaltar que o proBNP (108 aminoácidos), ao ser secretado pelos ventrículos cardíacos, é clivado em BNP (aminoácidos 77-108), que é o hormônio biologicamente ativo, e o fragmento N-terminal do proBNP (aminoácidos 1-76), que é fisiologicamente inativo. Ambos os fragmentos estão presentes na circulação (o BNP tem uma meia-vida de 20 minutos e o NT-proBNP de 60 a 120 minutos) e seus níveis aumentam nos pacientes com disfunção ventricular. Ambos podem ser dosados por imunoensaios específicos: o BNP pelo imunoensaio da Biosite (Califórnia - EUA) e o fragmento N-terminal do pró-BNP pelo imunoensaio recentemente desenvolvido pela Roche Diagnostics (Mannheim - Alemanha).

2- O ensaio é composto de duas incubações:

- 1ª incubação: 20 µL da amostra é incubado com um anticorpo policlonal biotinilado e um outro anticorpo policlonal marcado com um complexo de rutênio, ambos específicos para o antígeno (fragmento N-terminal do proBNP), para formar um complexo em “sanduíche” entre o antígeno e os dois anticorpos.
- 2ª incubação: após a adição de micropartículas recobertas por estreptavidina, o complexo antígeno-anticorpos produzido na 1ª incubação é ligado em fase sólida pela interação biotina-estreptavidina.

A mistura da reação é então aspirada automaticamente para a célula de medida, onde as micropartículas são capturadas magneticamente na superfície do eletrodo. As substâncias não ligadas são eliminadas com uma solução de lavagem. Uma voltagem é aplicada no eletrodo que então induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador. Os resultados são então determinados a partir de uma curva de calibração.

3- Outros dados de interesse:

- Intervalo de medida: de 5 a 70.000 pg/ml
- Valores de referência preliminares:

< 50 anos de idade:

Mulheres: até 153 pg/mL

Homens: até 88 pg/mL

De 50 a 65 anos de idade:

Mulheres: até 334 pg/mL

Homens: até 227 pg/mL

APÊNDICE III

Paciente nº	Iniciais	Classe funcional		NT-proBNP (pg/ml)		AE (mm)		SIV (mm)	
		Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses
1	MFP	II	I	1183	904	36,3	31,2	19,3	18,2
2	ETT	I	I	219	161	43,2	36	28,7	28,8
3	JMS	III	II	1305	604	42,4	35,5	38,2	35,7
4	MAS	III	II	9980	8760	36,7	33,5	41	40,1
5	ACA	III	II	769	604	37,2	33,2	24,3	23,4
6	EHC	I	I	585	611	42	38,1	24,8	23,3
7	LH	II	II	652	242	44,4	39,2	30	29,2
8	SBS	III	II	3477	1391	38	35,1	17,2	18,1
9	CF	III	I	690	158	51,2	51,1	34	32,2
10	CSVG	II	I	1524	1615	43	37,7	32,3	31,4
11	MTR	III	I	2559	1631	37,3	40	26,5	27,3
12	CDBS	I	I	38	56	38,6	38,5	20	18,9
13	NMBA	I	I	25	79	44,1	36,2	16,2	15,9
14	MFTG	III	III	2153	2041	51,7	48,1	25	24,7
15	AFT	I	I	16	19	36,2	38	15,8	17
16	MLS	II	II	65	126	37	37,2	17,3	16,2
17	ELS	III	II	82	113	37,3	36,7	16,4	15,9
18	AFB	I	I	75	13	47,2	42,7	20	21,3
19	AHB	I	I	485	232	40	38,5	25	23,3
20	MPB	II	I	2850	1166	53,8	47,5	20,2	19,4
21	MT	I	I	62	69	36	35,3	21	21,3
22	JRSS	II	II	388	349	45,4	45	22	21
23	SFS	II	I	848	925	51	50,2	40,6	39
24	DZ	II	II	1202	890	43	41,5	27	28,2
25	MOO	II	I	170	101	51,3	48,9	32	31,2
26	RZ	II	I	570	235	56	53,8	30	30,7
27	ALG	III	III	1465	1488	49	45,5	28	29,8

Paciente n°	Iniciais	PP (mm)		DDVE (mm)		SIV + PP/DDVE		FES (%)	
		Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses
1	MFP	10,4	11,2	39,2	40,3	0,75	0,73	43	40
2	ETT	16,6	14,5	39,4	40	1,14	1,08	36	40
3	JMS	14,3	13,4	44,1	44,2	1,19	1,11	43	41
4	MAS	19,7	20	39,7	39,4	1,52	1,52	36	38
5	ACA	9,4	10,1	44,3	42,4	0,76	0,79	38	42
6	EHC	9,7	10,8	45	44,1	0,77	0,77	49	48
7	LH	11	11,4	40,5	39,7	1,01	1,02	35	34
8	SBS	12,3	11,2	36,1	37	0,82	0,79	47	45
9	CF	11,7	13	46	44,7	0,99	1,01	37	35
10	CSVG	20,4	21,3	37,4	38,3	1,41	1,37	40	42
11	MTR	9,8	11,7	45,6	44,4	0,8	0,88	48	47
12	CDBS	13,2	13	42,9	43,3	0,78	0,74	40	39
13	NMBA	11	11,8	46,3	43,5	0,56	0,63	39	43
14	MFTG	10,9	12	42,8	42	0,83	0,87	46	43
15	AFT	9,4	10,7	52,5	53,3	0,47	0,52	39	37
16	MLS	10,4	10	36	36,8	0,76	0,71	36	39
17	ELS	10,6	11,2	36,2	35	0,75	0,77	41	41
18	AFB	11,7	12	44,9	44	0,69	0,76	40	43
19	AHB	10,3	11,2	41,8	40,5	0,84	0,85	43	39
20	MPB	11,2	10,7	43,7	42,6	0,72	0,7	34	39
21	MT	12,8	11,3	41	40,6	0,82	0,8	48	43
22	JRSS	9,8	11	48,8	46,6	0,65	0,69	43	42
23	SFS	10,7	10,5	33,2	34,4	1,54	1,43	49	47
24	DZ	38,3	37,2	37	35,9	1,76	1,82	38	39
25	MOO	14,6	15,1	40,5	41,2	1,15	1,12	44	46
26	RZ	21,9	22,6	45	46,3	1,15	1,15	54	55
27	ALG	19,2	19	46	45,5	1,02	1,07	41	41

Paciente n°	Iniciais	E (cm/s)		E/A		TDE (ms)		TRIV (ms)	
		Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses
1	MFP	73	62	1,62	1,59	143	197	92	104
2	ETT	98	92	1,96	2,09	178	195	95	70
3	JMS	68	46	1,61	0,99	206	233	120	115
4	MAS	79	82	1,86	1,44	173	150	125	106
5	ACA	38	47	0,82	1,01	199	179	125	125
6	EHC	56	57	0,98	11,06	203	155	121	120
7	LH	64	58	1,21	1,08	221	198	133	130
8	SBS	58	53	1,26	1,1	152	162	83	83
9	CF	99	62	2,11	1,34	183	185	81	90
10	CSVG	95	91	1,81	1,43	180	166	104	114
11	MTR	94	79	1,76	1,97	119	182	60	115
12	CDBS	67	91	0,6	1,19	165	181	115	94
13	NMBA	95	93	1,58	1,78	125	168	75	92
14	MFTG	68	83	1,52	2,1	96	126	50	84
15	AFT	41	70	0,65	1,39	245	169	121	107
16	MLS	51	49	0,96	1,1	323	277	92	71
17	ELS	125	86	1,95	1,38	250	288	100	93
18	AFB	75	64	1,63	1,62	221	203	132	130
19	AHB	61	61	1,69	2,11	182	273	104	119
20	MPB	83	58	2,37	1,65	158	271	67	108
21	MT	78	85	1,5	1,47	227	210	67	80
22	JRSS	46	53	0,69	1,04	167	240	113	102
23	SFS	97	74	1,49	1,79	139	216	58	68
24	DZ	101	91	1,83	1,37	189	220	75	75
25	MOO	60	55	0,81	0,99	330	304	142	127
26	RZ	111	120	3,08	2,79	136	196	60	78
27	ALG	66	64	1,78	1,73	370	321	128	117

Paciente nº	Iniciais	S (cm/s)		D (cm/s)		S/D		AR (cm/s)	
		Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses
1	MFP	62	49	40	34	1,54	1,42	305	209
2	ETT	50	48	44	47	1,13	1,03	370	351
3	JMS	57	40	56	57	1,01	0,7	540	297
4	MAS	35	42	48	60	0,72	0,69	288	326
5	ACA	59	51	30	26	1,93	2,05	370	425
6	EHC	75	71	38	40	1,95	1,75	601	402
7	LH	61	48	42	42	1,46	1,15	298	280
8	SBS	55	67	52	52	1,05	1,29	301	265
9	CF	60	70	33	50	1,83	1,4	270	236
10	CSVG	31	43	27	31	1,33	1,39	270	235
11	MTR	79	68	65	66	1,21	1,03	352	345
12	CDBS	55	70	29	38	1,86	1,85	385	347
13	NMBA	68	52	46	43	1,44	1,2	341	281
14	MFTG	46	50	45	76	1,02	0,66	360	349
15	AFT	60	61	32	39	1,86	1,56	341	394
16	MLS	66	71	30	34	2,17	2,08	281	296
17	ELS	52	57	41	46	1,25	1,23	334	317
18	AFB	65	48	40	28	1,6	1,73	203	215
19	AHB	85	60	48	41	1,76	1,45	488	338
20	MPB	81	65	71	35	1,14	1,85	468	318
21	MT	59	65	52	41	1,14	1,44	274	317
22	JRSS	59	58	61	48	0,97	1,21	330	313
23	SFS	54	51	45	59	1,2	0,85	516	476
24	DZ	57	52	53	52	1,06	1,01	400	350
25	MOO	63	69	29	31	2,19	2,22	304	312
26	RZ	30	48	70	74	0,42	0,64	510	374
27	ALG	72	50	50	36	1,42	1,23	317	331

Paciente nº	Iniciais	Ea (cm/s)		Ea/Aa		E/Ea	
		Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses
1	MFP	13	15,7	1,54	2,09	6	3,94
2	ETT	10	15,9	1,13	1,78	10	5,78
3	JMS	10,1	10,6	1,03	1,39	7,72	4,34
4	MAS	7,8	6,5	1,5	1,19	10,5	12,61
5	ACA	11,6	10,8	1,34	0,93	3,44	4,35
6	EHC	10,2	12,2	0,89	0,74	5,78	4,67
7	LH	11,3	14,3	0,75	1,35	5,92	4,05
8	SBS	12,7	13,4	1,44	1,18	4,88	3,95
9	CF	14,4	13,3	1,46	1,18	7,63	4,66
10	CSVG	6,8	9,2	0,63	0,89	13,91	9,89
11	MTR	10,7	10,7	1,24	1,61	8,97	7,38
12	CDBS	6,9	11,8	0,5	1,1	7,97	7,71
13	NMBA	13,4	12,6	0,68	1,09	7,08	7,38
14	MFTG	13,4	12,4	1,11	2,17	5,82	6,69
15	AFT	15,3	15,1	1,25	1,08	2,81	4,63
16	MLS	9,6	10,7	0,87	0,73	5,41	4,57
17	ELS	14,7	15,9	1,09	1,35	8,5	5,4
18	AFB	15,3	14,9	1,35	1,57	4,9	4,29
19	AHB	12,5	15,3	1,25	2,41	4,88	3,99
20	MPB	7,8	8,46	1,16	1,06	10,64	6,85
21	MT	15,1	15,5	1,39	1,57	5,16	5,48
22	JRSS	8,5	10,5	0,69	0,9	5,41	5,04
23	SFS	13,1	13	2,04	1,93	7,4	5,69
24	DZ	3,4	5,4	0,77	0,94	31,7	16,8
25	MOO	6	7,4	0,6	0,64	10	7,43
26	RZ	8,8	13,1	1,51	2,07	12,61	9,16
27	ALG	6,5	8,1	1	1,1	11,07	7,9

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)