



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD**

ROBERTO RIBEIRO DA SILVA

**VALOR ADICIONAL DO LIMIAR ANAERÓBIO EM UM MODELO DE PREDIÇÃO
DE MORTE GERAL EM UMA COORTE URBANA DE PACIENTES COM DOENÇA
DE CHAGAS NA FASE CRÔNICA NA FORMA CARDÍACA.**

**RIO DE JANEIRO
Março de 2016**

ROBERTO RIBEIRO DA SILVA

VALOR ADICIONAL DO LIMIAR ANAERÓBIO EM UM MODELO DE PREDIÇÃO DE MORTE GERAL EM UMA COORTE URBANA DE PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS NA FASE CRÔNICA NA FORMA CARDÍACA.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares..

Orientadores: Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa
Prof. Dr. Michel Silva Reis

RIO DE JANEIRO
Março de 2016

Silva, Roberto Ribeiro da

Valor adicional do limiar anaeróbio em um modelo de predição de morte geral em uma coorte urbana de pacientes com Doença de Chagas na fase crônica na forma cardíaca. / Roberto Ribeiro da Silva -- Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2016.

47 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Roberto Coury Pedrosa e Michel Silva Reis.

Dissertação (mestrado) – UFRJ, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Cardiologia, Ciências Vasculares, 2016.

Referências bibliográficas: f. 36-44.

1. Limiar Anaeróbio. 2. Doença de Chagas - mortalidade. 3. Cardiomiopatia Chagásica - mortalidade. 4. Estudos de Coortes. 5. Cardiologia - Tese. I. Pedrosa, Roberto Coury. II. Reis, Michel Silva. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Cardiologia, Ciências Vasculares. IV. Título.

ROBERTO RIBEIRO DA SILVA

VALOR ADICIONAL DO LIMIAR ANAERÓBIO EM UM MODELO DE PREDIÇÃO DE MORTE GERAL EM UMA COORTE URBANA DE PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS NA FASE CRÔNICA NA FORMA CARDÍACA.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em

Prof^a. Dr^a. Glauca Maria Moraes de Oliveira – UFRJ

Prof^a. Dr^a. Flavia Mazzoli da Rocha – UFRJ

Prof^a. Dr^a. Ingrid Bárbara Ferreira Dias – UFRJ

DEDICATÓRIAS

À minha esposa Alinne Pitanga, por me fazer um homem feliz e melhor a cada dia; Às minhas filhas Maria Clara e Maria Gabriela, por todos os momentos felizes que me proporcionam diariamente; Aos amigos que me incentivam e que torcem por mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por toda a força, saúde, paciência e sabedoria que me deu nesta jornada. Obrigado Senhor!

À minha esposa Alinne e às minhas filhas Maria Clara e Maria Gabriela por terem me compreendido e tolerado todo o meu tempo ausente durante esses anos de dedicação à pesquisa. Sem isso, eu não teria conseguido. Muito obrigado meus amores!

À minha mãe Léa e ao meu pai Roberto (que perdi durante a pesquisa), que sempre me deram boas condições para estudar e me graduar e sempre me incentivaram a querer mais. Muito obrigado.

Agradeço especialmente ao Prof. Dr. Michel Silva Reis e ao amigo Michel que me aceitou como aluno, entendeu as minhas dificuldades, esteve sempre ao meu lado e no momento mais difícil, em que pensei em desistir, “me pegou pela mão” e me deu forças e guiou-me para que eu continuasse a caminhada. Muito Obrigado!

Ao Prof. Dr. Roberto Pedrosa que me aceitou como mestrando, me orientou e entendeu as adversidades por quais passei, sendo compreensivo no momento mais difícil. Muito Obrigado Professor.

Aos Professores Basílio e Emília que realizaram toda a parte estatística da pesquisa, mesmo eu estando longe devido à doença e, depois, à perda do meu pai. Obrigado.

Ao amigo Leonardo Costa que basta um pedido, uma chamada e já está ele ao meu lado para me auxiliar com os estudos; e às amigas Thathyana, Nathália e Tamara que me deram forças e me incentivaram no momento mais difícil. Muito Obrigado!

Ao serviço de Fisioterapia do Hospital Federal de Bonsucesso na figura de alguns colaboradores e chefia, agradeço por terem me liberado parcialmente das minhas funções profissionais para que eu pudesse cumprir todos os créditos das aulas do mestrado e concluir a pesquisa.

Por fim, agradeço a todos os amigos que oraram por mim e que de alguma forma contribuíram para que este estudo fosse finalizado. Muito Obrigado a Todos!

RESUMO

Silva, Roberto Ribeiro da. **Valor adicional do limiar anaeróbico em um modelo de predição de morte geral em uma coorte urbana de pacientes com Doença de Chagas na fase crônica na forma cardíaca.** Rio de Janeiro, 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Cardiovasculares) – Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Introdução: O limiar anaeróbico (LA) é reconhecido como uma medida objetiva que reflete variações no metabolismo dos músculos esqueléticos no exercício. Seu valor prognóstico nas cardiopatias de etiologias não-chagásicas está bem estabelecido. Por outro lado, a avaliação de risco de morte em cardiopatas chagásicos está relativamente bem estabelecida pelo escore de Rassi. Porém, o valor adicional que o LA pode trazer ao escore de Rassi não foi estudado até o momento. **Objetivos:** avaliar se o LA apresenta um efeito adicional ao escore de Rassi em pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca, determinando um possível percentual de acréscimo. **Métodos:** estudo prospectivo de coorte dinâmica com análise retrospectiva de prontuários, no qual foram analisados 150 prontuários de pacientes. Foram selecionados para a coorte os 45 prontuários de pacientes que realizaram teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) entre 1996 e 1997, os quais tiveram o escore de Rassi aplicado retrospectivamente para a data da realização do TCPE, sendo acompanhados até setembro de 2015. A análise dos dados, para detectar a associação entre as variáveis estudadas, foi realizada através de um modelo de regressão logística. Foi utilizado o software R versão 2.13. **Resultados:** 8 pacientes (17,78%) morreram até setembro de 2015, sendo 7 deles (87,5% dos óbitos) por causas cardiovasculares, dos quais apenas 4 (57,14%) eram considerados de alto risco pelo escore de Rassi. Com o escore de Rassi como variável independente, sendo óbito o desfecho, obtivemos uma área sob a curva (AUC)=0,711, com $R^2=0,214$. Já instituindo o LA como variável independente, verificamos AUC=0,706, com $R^2=0,078$. Quando definimos o escore de Rassi mais o LA como variáveis independentes, foi obtida uma AUC=0,800 e um $R^2=0,263$. E finalmente, definindo como variáveis independentes o escore de Rassi, o LA e a interação entre essas duas variáveis achamos uma AUC=0,797 e um $R^2=0,267$. **Conclusão:** quando a variável LA é incluída na regressão logística, a mesma aumenta em 5% a explicação (R^2) à estimativa de morte.

Palavras-chave: doença de Chagas, limiar anaeróbico, cardiomiopatia chagásica, doenças negligenciadas, escore de Rassi

ABSTRACT

Silva, Roberto Ribeiro da. **Additional value of anaerobic threshold in a general death prediction model on a urban male cohort with chronic Chagas' heart disease.** Rio de Janeiro, 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Cardiovasculares) – Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Background: The anaerobic threshold (AT) is recognized as an objective and direct measurement that reflects variations in the metabolism of skeletal muscles in the exercise. Its prognostic value in heart diseases of non-chagasic etiology is well established. On the other hand, the assessment of risk of death in Chagas heart disease is relatively well established by Rassi score. However, the added value that the AT can bring to Rassi score has not been studied so far. **Objectives:** To assess whether the AT presents an additional effect to Rassi score in patients with chronic Chagas' heart disease, determining a possible percentage increase. **Methods:** A prospective dynamic cohort research with retrospective analysis of medical records, which analyzed 150 medical records of patients. They were selected for cohort 45 medical records of patients who underwent cardiopulmonary exercise testing between 1996 and 1997, which had Rassi score applied retrospectively to the date of the cardiopulmonary exercise testing, and followed until September 2015. Data analysis to detect the association between variables was performed using a logistic regression model. The software used was R version 2.13. **Results:** 8 patients (17.78%) died by September 2015, with 7 of them (87.5% of deaths) from cardiovascular causes, of which only 4 (57.14%) were considered on high risk by the Rassi score. With Rassi score as an independent variable, and death being the outcome, we obtained an area under the curve (AUC)=0,711, with $R^2=0,214$. Already instituting the AT as an independent variable, we found AUC=0,706, with $R^2=0,0785$. When we define the Rassi score and AT as independent variables, it was obtained an AUC=0,800 and $R^2=0,263$. And finally, defining as independent variables Rassi score, AT and the interaction between these two variables we found an AUC=0,797 and $R^2=0,267$. **Conclusion:** when the variable AT is included in the logistic regression, it increases by 5% the explanation (R^2) to the death estimation.

Key words: Chagas disease, anaerobic threshold, Chagas cardiomyopathy, neglected diseases, Rassi score

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Determinação dos limiares metabólicos pelo método visual gráfico.	11
Figura 2. Fluxograma de atendimento dos pacientes no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica.	16
Figura 3: Fluxograma descrevendo a análise dos prontuários dos pacientes em cada etapa do estudo.	23
Figura 4. Curva ROC 1 – escore de Rassi como variável independente.	25
Figura 5. Curva ROC 2 – LA como variável independente.	25
Figura 6. Curva ROC 3 – escore de Rassi e o LA como variáveis independentes.	26
Figura 7. Curva ROC 4 – escore de Rassi, LA e a interação entre essas duas variáveis (interação: escore de Rassi + LA) como variáveis independentes	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escore de Rassi com suas variáveis independentes de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica e seus valores ponderais.	5
Tabela 2. Pontuação do escore de risco para predição de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica.	5
Tabela 3. Modelo de estratificação de risco de mortalidade com proposta de terapêutica medicamentosa.	7
Tabela 4: Indicações para o TCPE.	9
Tabela 5. Características clínicas da população do estudo (com LA) e de outra população com doença de Chagas crônica cardíaca (sem LA).	24

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CDI – cardioversor-desfibrilador implantável

DM – diabetes melito

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica

DR – doença renal

ECG – eletrocardiograma

Eco 2D – ecocardiograma bidimensional

ELISA – EnzymeLinkedImmunoSorbentAssay

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IC – insuficiência cardíaca

IECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina

IFI – Imunofluorescência Indireta

LA – limiar anaeróbio

NYHA – New York Heart Association

O₂ – Oxigênio

PETCO₂ – pressão expirada de gás carbônico

PETO₂ – pressão expirada de oxigênio

TCPE – teste cardiopulmonar de exercício

TVNS – taquicardia ventricular não sustentada

VE – ventrículo esquerdo

V_e – ventilação

VD – ventrículo direito

VO₂ – consumo de oxigênio

V_e/VO₂ – equivalente ventilatório de oxigênio

V_e/VCO₂ – equivalente ventilatório de gás carbônico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 Doença de Chagas.....	3
2.2 Escore de Rassi.....	4
2.3 Teste cardiopulmonar de exercício e limiar anaeróbio.....	8
3. OBJETIVOS.....	12
3.1 Objetivo geral.....	12
3.2 Objetivo específico.....	12
4. JUSTIFICATIVA.....	13
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
5.1 Casuística.....	14
5.2 Desenho do estudo.....	14
5.3 Critérios de inclusão.....	15
5.4 Critérios de exclusão.....	15
5.5 Seleção de pacientes.....	16
5.6 Diagnóstico sorológico para doença de Chagas.....	16
5.7 Dinâmica de atendimento ambulatorial.....	17
5.8 Avaliação clínica.....	18
5.9 Avaliação laboratorial.....	18
5.10 Avaliação eletrocardiográfica (ECG).....	18
5.11 Eletrocardiograma dinâmico contínuo de 24 horas (sistema Holter).....	19
5.12 Avaliação ecocardiográfica.....	19
5.13 Teste cardiopulmonar de exercício.....	20
5.14 Considerações éticas.....	22

5.15 Análise estatística.....	22
6. RESULTADOS.....	23
7. DISCUSSÃO.....	28
7.1 Limitações.....	33
7.2 Implicações Clínicas.....	33
8. CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXO.....	45

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, a doença de Chagas ainda apresenta marcada importância epidemiológica, mesmo com a expressiva redução de sua transmissão, devido ao contingente de infectados com potencial para desenvolvimento de formas graves. Estima-se que haja 1.156.821 pessoas acometidas sendo 1/3 na forma cardíaca¹. O acometimento cardíaco é a manifestação clínica mais importante, já que até 10% dos pacientes desenvolverão insuficiência cardíaca (IC)². A taxa de mortalidade entre pacientes com doença de Chagas continua sendo elevada no Brasil e está fortemente relacionada à presença da forma cardíaca na fase crônica. Atualmente, a taxa de mortalidade anual média para a população brasileira infectada com manifestação cardíaca é estimada como da ordem de 4%³ podendo variar de 1 a 10%².

A caracterização clínica e funcional da disfunção cardíaca é um ponto crucial na forma cardíaca da doença de Chagas na fase crônica. Ao mesmo tempo, estudo aponta para necessidade de se estudar melhor outros fatores além dos sabidamente conhecidos marcadores de risco de morte⁴.

Ultimamente, diversos outros fatores prognósticos vêm sendo estudados, buscando identificar indivíduos que poderiam se beneficiar de uma terapêutica mais agressiva, incluindo o transplante cardíaco⁵⁻⁸.

Em 2006, Rassi e cols.⁹ desenvolveram um escore para avaliação do risco de morte em pacientes com envolvimento cardíaco pela doença de Chagas. Atualmente, esse escore vem sendo utilizado no Brasil para prever o risco de morte em 5 anos e em 10 anos dos pacientes com doença de Chagas na fase crônica na forma cardíaca.

Posteriormente, Rassi e cols. em revisão sistemática¹⁰ apontam principalmente a disfunção ventricular esquerda e a taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) como indicativos de um pior prognóstico em pacientes com doença de Chagas crônica. Até o momento, estas duas variáveis norteiam a estratégia terapêutica na forma cardíaca dessa doença.

Estudos existentes sobre a intolerância aos esforços na fase crônica da doença de Chagas têm centrado no grau de comprometimento cardíaco⁴ e nas alterações do sistema nervoso autônomo^{11,12}.

Entretanto, sabe-se que pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), quando comparados a indivíduos sem disfunção ventricular, têm o volume sistólico e débito cardíaco diminuídos no exercício, e, em consequência, possuem uma oferta de oxigênio (O_2) inadequada aos músculos periféricos durante o exercício^{13,14}. Isso gera também deficiência na remoção do lactato produzido durante o exercício, levando a acidose metabólica^{13,14,18,19}. Essa acidose instalada, devido à disfunção muscular periférica, altera o bom funcionamento das contrações musculares, tendo relação com a fadiga muscular¹⁴ e, conseqüentemente, com a intolerância ao exercício.

Sabe-se que a determinação da capacidade funcional, através do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), nos dá informações precisas da capacidade de transporte e utilização do O_2 , isto é, da capacidade funcional dos pulmões e do sistema cardiovascular, muscular e metabólico, combinados¹³.

O limiar anaeróbico (LA) é reconhecido como uma medida objetiva que reflete variações no metabolismo dos músculos esqueléticos no exercício¹⁴⁻¹⁷. Já foi mostrado que o LA dos pacientes em fase inicial da cardiopatia chagásica pode já estar alterado e é superior ao dos grupos em fase avançada dessa cardiopatia, apresentando uma redução progressiva que acompanha a perda do rendimento cardíaco-hemodinâmico^{18,19}.

O valor prognóstico do LA nas cardiopatias de etiologias não-chagásicas está bem estabelecido e confere um risco adicional a outras variáveis de risco sabidamente conhecidas¹⁶⁻¹⁹. Por outro lado, a avaliação de risco de morte em pacientes com envolvimento cardíaco pela doença de Chagas está relativamente bem estabelecida pelo modelo de predição de morte dado pelo escore de Rassi^{3,9,10}. Porém, o valor adicional que o LA poderia trazer ao modelo de predição de morte, escore de Rassi, não foi estudado até o momento. Terapias recentes, farmacológicas e não farmacológicas, tornam fundamental essa informação prognóstica, tanto na avaliação do risco de morte cardíaca, quanto para o acompanhamento desses pacientes e orientações terapêuticas.

Então, o LA acrescenta informação de predição de risco de morte ao modelo já existente de predição de risco de morte geral (escore de Rassi) em pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca?

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença de Chagas

O médico brasileiro Carlos Chagas descobriu em 1909 a doença de Chagas. Ele descreveu um novo patógeno, o *Trypanosoma cruzi*, um protozoário completamente desconhecido pela comunidade científica da época, e mostrou que este novo patógeno era responsável por poder causar sérios problemas cardíacos e gastrointestinais nas pessoas infectadas²⁰.

Longe de ser considerada doença rara, a doença de Chagas afetou milhões de pessoas no século passado, tendo sido encontrados indícios da presença dessa doença em múmias sul-americanas datadas de mais de 9 mil anos atrás^{20,21}.

Atualmente a área considerada endêmica se estende pelas 3 Américas, cobrindo uma área que vai do sul dos Estados Unidos até a região central da Argentina e sul do Chile, passando pelo México e todos os países da América Central e da América do Sul, afetando, com isso, mais de 20 países²¹.

É fato que houve no mundo grande redução no número de indivíduos infectados pelo *Trypanosoma cruzi* neste século, caindo de aproximadamente 16 – 18 milhões de pessoas infectadas nos anos 90 para entre 8 a 10 milhões nos últimos anos^{20,22}. Entretanto, a doença de Chagas segue como a terceira maior doença tropical²⁰.

Apesar da considerável redução da transmissão, no Brasil essa doença ainda possui grande importância epidemiológica, pois há um grande número de infectados com possibilidade de desenvolvimento de formas graves da doença. Estima-se que haja mais de 1 milhão de infectados, dos quais cerca de 30% desenvolveram a forma cardíaca^{23,24}.

A principal forma de transmissão da doença de Chagas é a forma vetorial, na qual um inseto hematófago, conhecido popularmente como “barbeiro”, que já possui o protozoário em seu intestino, ao se alimentar do sangue de uma pessoa, defeca próximo do orifício de alimentação e, então, o protozoário que se encontra agora nas fezes penetra por este orifício e atinge a corrente sanguínea do indivíduo que foi picado pelo “barbeiro”^{25,26}.

Outras formas de transmissão dessa doença incluem: 1) a transmissão congênita ou vertical, na qual ocorre a passagem de parasitas de mulheres

infectadas para seus bebês durante a gestação, o parto ou pelo leite materno; 2) a transmissão transfusional / transplante, que ocorre pela passagem do protozoário por transfusão de sangue e/ou hemocomponentes ou por transplante de órgãos de doadores infectados a receptores sadios; 3) transmissão oral, que ocorre pela ingestão de alimentos contaminados com parasitas provenientes de triatomíneos infectados ou, ocasionalmente, por secreções das glândulas de cheiro de marsupiais; 4) e por fim a transmissão acidental, a qual se dá pelo contato da pele ferida ou de mucosas com material contaminado (sangue de doentes, excretas de triatomíneos, animais contaminados) durante manipulação em laboratório²⁵⁻²⁷.

O período de incubação após a infecção é de uma a duas semanas e após esse tempo dá-se início à fase aguda da doença de Chagas²⁸. Já nos casos de infecção por transplantes ou transfusional, esse período pode durar até 4 meses²⁹. A fase aguda pode durar de 8 a 12 semanas e a maioria dos pacientes apresentam sintomas não específicos como mal-estar, febre e anorexia, enquanto outros pacientes permanecem assintomáticos^{30,31}. O diagnóstico definitivo geralmente é realizado por sorologia sanguínea positiva para *Trypanosoma cruzi* em dois diferentes testes sorológicos³²⁻³³.

Ao término do período de fase aguda, dá-se início à fase crônica da doença que pode evoluir de 3 formas: indeterminada (cerca de 60% dos casos), na qual o paciente segue assintomático; digestiva (cerca de 10% dos casos), em que há repercussões gastrointestinais; e cardíaca (abrange 30% dos chagásicos crônicos), sendo esta considerada a forma mais grave de evolução da doença com repercussões cardiovasculares principalmente^{1-3,20,21,35-38}.

A forma cardíaca da doença de Chagas crônica aparece como a manifestação clínica mais importante e apresenta-se como três principais síndromes que podem coexistir no mesmo paciente: arritmia, IC e tromboembolismo (sistêmico e pulmonar)^{3,20}. A presença dessa forma da doença mantém elevada a taxa de mortalidade (cerca de 1% a 10%) entre os chagásicos no Brasil^{2,3}.

2.2 Escore de Rassi

Desenvolvido em 2006, pelo médico brasileiro Anis Rassi Junior e colaboradores, esse escore tem o objetivo de avaliar e predizer o risco de morte em cardiopatas com doença de Chagas crônica⁹.

O escore de Rassi foi derivado a partir da combinação de preditores independentes de morte, sendo validado em duas coortes externas^{9,39}. Na análise multivariada foram identificados seis fatores prognósticos associados ao risco de morte cardíaca pela doença de Chagas crônica e cada um deles recebeu um número de pontos proporcional ao seu coeficiente de regressão⁹, conforme as tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Escore de Rassi com suas variáveis independentes de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica e seus valores ponderais.

Fator de Risco	Pontos
Classe funcional III ou IV (NYHA)	5
Cardiomegalia (índice cardiorácico > 0,50 ao raio-X de tórax)	5
Anormalidade de movimentação segmentar ou global de parede do ventrículo esquerdo (Eco 2D)	3
TVNS (Holter de 24h)	3
QRS de baixa voltagem (ECG)	2
Gênero masculino	2

NYHA – New York Heart Association; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; Eco 2D – ecocardiograma bidimensional; ECG – eletrocardiograma. (Adaptado de Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JÁ. Chagas disease. Lancet, 2015. pp 45-71.)²⁰

Tabela 2: Pontuação do escore de risco para predição de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica.

Total de pontos	Mortalidade total		Risco
	5 anos	10 anos	
0–6	2%	10%	Baixo
7–11	18%	44%	Intermediário
12–20	63%	84%	Alto

Adaptado de Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JÁ. Chagas disease. Lancet, 2015. pp 45-71.²⁰

Posteriormente, o mesmo autor do escore, numa revisão sistemática¹⁰ aponta principalmente a disfunção ventricular esquerda e TVNS como indicativos de um pior prognóstico em pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca. Desde então, estas duas variáveis norteiam a estratégia terapêutica na forma cardíaca da doença^{10,40}.

Entretanto, o estudo no qual foi proposto o escore apresenta vários questionamentos de natureza metodológica, a saber: 1) delineamento não apropriado para responder a questão proposta (os pacientes estavam em estágios diferentes da doença, desrespeitando a condição “sine qua non” em um estudo de prognóstico); 2) as três variáveis de maior peso (classe funcional III ou IV na New York Heart Association (NYHA), cardiomegalia no raio-x de tórax e disfunção ventricular esquerda no ecocardiograma bidimensional (Eco 2D)) assim como baixa voltagem no eletrocardiograma (ECG) são colineares, ou seja, dão o mesmo tipo de informação (não são independentes); 3) não foi observada interação entre as variáveis respostas; 4) subutilização de informações prognósticas, pois não estratificou os diferentes graus de disfunção sistólica. Isto ficou mais claro quando os mesmos autores fizeram aquela revisão sistemática¹⁰ objetivando prognóstico onde mostraram que a disfunção ventricular e a presença de TVNS tiveram maior peso.

Em nova pesquisa²², os autores do escore analisaram um resultado bem definido: mortalidade por qualquer causa, morte súbita cardíaca ou morte cardiovascular. Encontraram então, como preditores de mortalidade mais fortes: classe funcional III ou IV na NYHA, cardiomegalia na radiografia de tórax, disfunção sistólica ventricular esquerda no Eco 2D ou cineventriculografia de contraste e TVNS em monitoramento pelo Holter de 24h^{20,22}.

Baseando-se nestes resultados, foi apresentado um modelo de estratificação de risco de mortalidade no intuito de auxiliar no tratamento dos pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca^{10,20,22}, conforme a tabela 3.

Tabela 3: Modelo de estratificação de risco de mortalidade com proposta de terapêutica medicamentosa.

Risco de morte	Fator de Risco			Tratamento recomendado
	Classe funcional III ou IV (NYHA)	Disfunção sistólica de VE (Eco) e/ou Cardiomegalia (raio-x tórax)	TVNS (Holter 24h)	
Muito alto	presente ^a	presente	presente	IECA, espironolactona, amiodarona, diuréticos, digitálicos, beta-bloqueador ^b transplante cardíaco ^c , CDI?
Alto	ausente	presente	presente	IECA, amiodarona, diuréticos ^c , beta-bloqueador ^b CDI?
Intermediário	ausente	presente	ausente	IECA, beta-bloqueador, diuréticos ^c , amiodarona ^c , droga antiparasitária, tratamento antiparasitário
Intermediário	ausente	ausente	presente	droga antiparasitária
Baixo	ausente	ausente	ausente	droga antiparasitária

IECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina; Eco – ecocardiograma; CDI – cardioversor-desfibrilador implantável; VE – ventrículo esquerdo; NYHA – New York Heart Association; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada.

^a Aproximadamente 100% dos pacientes com doença de Chagas cardíaca com classe funcional III ou IV (NYHA) também apresentam disfunção sistólica de VE no Eco e TVNS no monitoramento pelo Holter de 24h, ^b Se tolerado clinicamente, ^c Para pacientes selecionados.

Adaptado de Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JÁ. Chagas disease. Lancet, 2015. pp 45-71.²⁰

Não obstante, os autores também não incluíram variáveis que quantificam e analisam a capacidade funcional, particularmente o LA, informação que está relacionada com a intolerância ao exercício que é a expressão final da disfunção

ventricular, cardiomegalia e classe funcional. Portanto, dados referentes à avaliação do LA não foram testados durante a elaboração desse escore de risco.

2.3 Teste cardiopulmonar de exercício e limiar anaeróbio

Pacientes com disfunção sistólica do VE, quando comparados a indivíduos normais, têm o volume sistólico e débito cardíaco diminuídos em condições de exercício e, em consequência, têm uma oferta de O₂ proporcionalmente menor aos músculos durante o exercício^{13,14}. O suprimento inadequado de O₂ durante o exercício promove um desequilíbrio precoce entre a produção e a remoção de lactato, que acarreta na instalação de acidose metabólica e, conseqüentemente, numa redução no pH^{13,14,18,19}. Pesquisadores indicam¹³⁻¹⁵ que a acidose celular, gerada em decorrência da disfunção muscular periférica, interfere nas contrações musculares, estando relacionada com a instalação da fadiga e, desta forma, está envolvida com a intolerância dos pacientes ao exercício. Portanto, a análise e quantificação da capacidade funcional geram informações precisas da capacidade de transporte e utilização do O₂^{13,15,16}.

O TCPE, também conhecido como teste ergoespirométrico ou cardiorrespiratório, é um método não invasivo de avaliação global da integridade dos ajustes cardiovasculares, respiratórios, musculares periféricos, neurofisiológicos, humorais e hematológicos do organismo humano durante a execução do exercício físico^{14,16,17}.

A grande utilidade do TCPE é na determinação da capacidade funcional e/ou potência aeróbia, pela obtenção dos dois índices de limitação funcional mais empregados: o consumo pico ou máximo de O₂ em níveis de exercício físico submáximo ou máximo e o LA ventilatório¹³⁻¹⁷.

Esse método pode ser utilizado para o esclarecimento das razões de limitação ao exercício não diagnosticadas pelos exames convencionais. Neste sentido, o TCPE tem sido indicado em algumas manifestações clínicas não explicadas totalmente pelos dados da anamnese, exame físico, exames de imagem, teste de função pulmonar e eletrocardiografia convencional^{14,16,17}, como pode ser observado na tabela 4.

Tabela 4: Indicações para o TCPE.

AVALIAÇÃO DA INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO

Determinação da capacidade funcional

Determinação dos fatores limitantes da capacidade funcional

AVALIAÇÃO DA INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO NÃO-DIAGNOSTICADA

Avaliação da limitação cardíaca ou pulmonar ou de ambas

Dispnéia a esclarecer

AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA CARDÍACA

Avaliação funcional ou prognóstica

Seleção para transplante

AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR

Avaliação funcional ou prognóstica na doença pulmonar obstrutiva crônica

Avaliação funcional ou prognóstica na doença intersticial

Avaliação funcional ou prognóstica na doença vascular pulmonar

Avaliação funcional ou prognóstica na fibrose cística

Avaliação do broncoespasmo induzido pelo exercício

Reabilitação pulmonar

AVALIAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA

Ressecção pulmonar

Cirurgia abdominal

Adaptado de Reis MS, Quitério RJ. Teste Cardiopulmonar. Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Departamento de Fisioterapia. 2015¹⁷

Desde a sua descrição original por Wasserman e McIlroy⁴¹, o LA, definido como a intensidade de exercício a partir da qual ocorre acúmulo sustentado de lactato na corrente sanguínea, acima de seus valores de repouso, pode ser determinado de maneira indireta, não-invasiva, pela análise das respostas ventilatórias e das trocas gasosas durante o TCPE.

O LA é na prática o limite entre a fase de exercício predominantemente aeróbica e a fase predominantemente anaeróbica, em que inicia a acidose metabólica compensada pelo aumento na ventilação (V_e), caracterizando-se pela perda da linearidade entre a V_e e o consumo de oxigênio (VO_2)^{16,17}. Isso se traduz na prática pelo equivalente ventilatório de oxigênio (V_e/VO_2) mais baixo antes de seu aumento progressivo ou pelo início do aumento no V_e/VO_2 em desproporção ao equivalente ventilatório de gás carbônico (V_e/VCO_2)^{16,17}.

Pode ser expresso graficamente como o valor de $\dot{V}O_2$ em que a taxa de troca respiratória ($R = \dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$) é igual ou maior que 1,0 e continua aumentando nos ciclos respiratórios subsequentes^{16,17,42}. Além disso, observa-se um aumento progressivo da pressão expirada de oxigênio (P_{ETO_2})^{16,17}. O limiar anaeróbico também pode ser identificado por intermédio de equações de regressão pelo método computadorizado do V-slope (técnica que permite a identificação não-invasiva do início da lactacidose durante um teste incremental) e pelo momento no exercício em que o $\dot{V}_e / \dot{V}O_2$ começa a aumentar sem aumento em conjunto do $\dot{V}_e / \dot{V}CO_2$, sendo estes 2 últimos métodos considerados como padrões-ouro para determinação do LA, devendo estes serem comparados àquele observado pela análise visual^{14,16,17}, conforme observado adiante na figura 1.

Além disso, considera-se o LA como marcador potencial da capacidade funcional, uma vez que se assemelha às atividades habituais do indivíduo, depende unicamente de uma reação química de tamponamento pelo bicarbonato e não depende da cooperação do indivíduo⁴¹.

De fato, nos últimos 20 anos uma grande quantidade de estudos clínicos e experimentais foi publicada envolvendo tanto o próprio LA quanto outras variáveis respiratórias, relacionando-as ao diagnóstico de IC⁴³, à avaliação para transplante cardíaco⁴⁴, à quantificação objetiva dos sintomas de IC⁴⁵, à avaliação prognóstica do paciente com IC⁴⁶ e à avaliação do sucesso terapêutico em pacientes com IC⁴⁷.

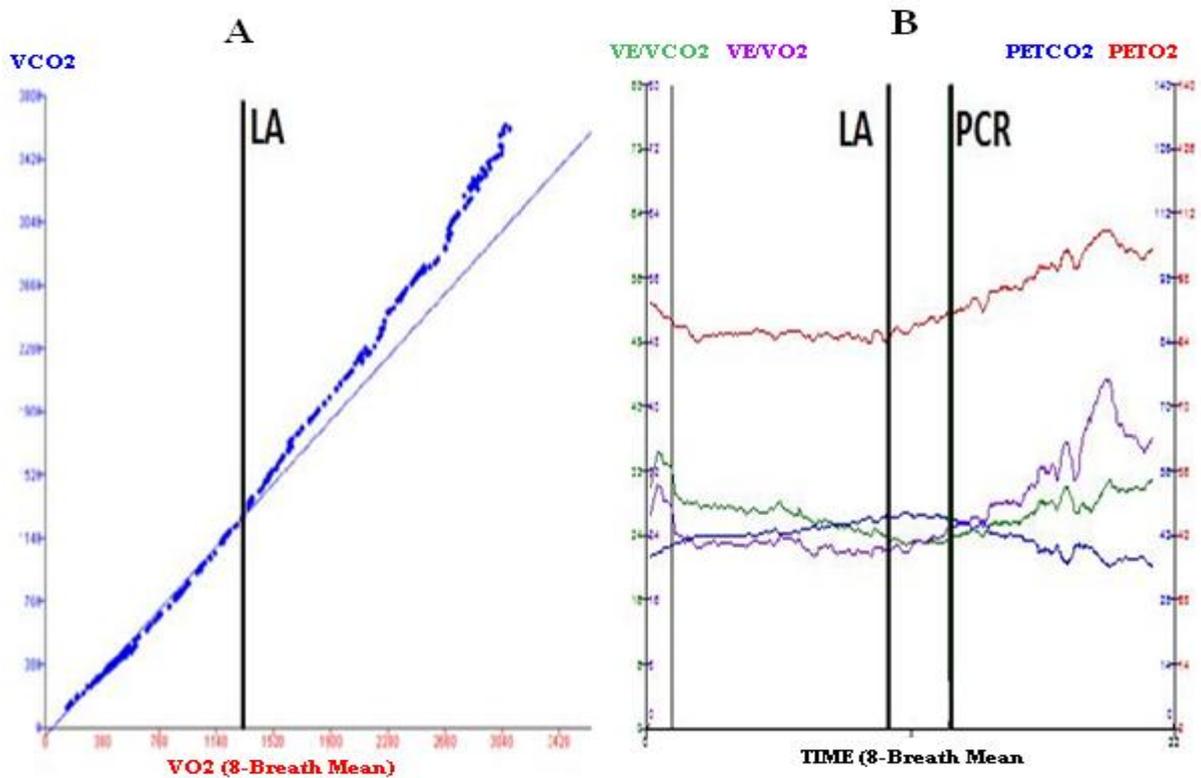


Figura 1: Exemplo da determinação dos limiares metabólicos pelo método visual gráfico: (A) V-slope. VO_2 – consumo de oxigênio, VCO_2 – produção de gás carbônico; (B) Variáveis V_e/VO_2 – equivalente ventilatório de oxigênio), V_e/VCO_2 – equivalente ventilatório de gás carbônico), $PETO_2$ – pressão expirada de oxigênio) e $PETCO_2$ – pressão expirada de gás carbônico) plotadas em função do tempo utilizadas. LA – limiar anaeróbio; PCR – ponto de compensação respiratória. (Adaptado de Reis MS, Quitério RJ. Teste Cardiopulmonar. Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Departamento de Fisioterapia. 2015)¹⁷.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar se o limiar anaeróbio apresenta um efeito adicional ao modelo de predição de morte geral (escore de Rassi) em pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca.

3.2 Objetivo específico

Determinar um possível percentual de acréscimo que o limiar anaeróbio, quando associado ao escore de Rassi, possa trazer à predição de morte geral em pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca.

4 JUSTIFICATIVA

A doença de Chagas possui alta prevalência no Brasil apresentando, assim, grande importância epidemiológica. Além disso, é causa de parcela expressiva do desenvolvimento de cardiopatias no Brasil^{1-3,20-24}. Apresenta taxa de mortalidade ainda elevada, principalmente em pacientes acometidos com a forma cardíaca na fase crônica da doença^{2,3,20,23,27}.

O escore de Rassi foi desenvolvido com o objetivo de avaliar e prever o risco de morte de pacientes cardiopatas com doença de Chagas crônica⁹, sendo largamente utilizado no Brasil. E mais, toda a estratificação de risco e a terapêutica medicamentosa utilizada no tratamento desses pacientes baseiam-se nesse escore e em seus 4 principais fatores de risco^{10,17,19,37}.

Não obstante, é consenso que pacientes com disfunção sistólica do VE possuem oferta de O₂ inadequada aos músculos durante a atividade física devido ao volume sistólico e ao débito cardíaco reduzidos. Isso gera acidose metabólica e desequilíbrio do pH sanguíneo, por deficiência na remoção do lactato produzido durante o exercício. Essa acidose repercute no bom funcionamento dos músculos, tendo relação com a fadiga muscular¹³ e, assim, com a intolerância ao exercício físico e atividades diárias.

O LA, obtido no TCPE, é um índice direto e objetivo que reflete variações no metabolismo do músculo esquelético em atividade, predizendo intolerância ao exercício, ou seja, avalia a capacidade funcional e infere-se a condição de saúde do indivíduo^{13,14,16,17,38}. Seu valor prognóstico já foi bem estudado em cardiopatias de etiologias não-chagásicas.

No escore de Rassi não foram incluídas variáveis que avaliem de forma objetiva essa capacidade funcional do cardiopata com doença de Chagas crônica. Com isso, o valor que o LA pode acrescentar a esse escore na predição de morte desses cardiopatas ainda não está estabelecido. Além disso, a literatura sugere a necessidade de se estudar outros fatores além dos marcadores de risco de morte já conhecidos⁴. Portanto, a literatura é bastante incipiente neste assunto que pode trazer novos rumos para o tratamento dessa doença tão prevalente em nosso país, como possivelmente melhores indicações farmacológicas e de exercício.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Casuística

Este estudo faz parte da Linha de Pesquisa: “*Mecanismos causadores da progressão do dano miocárdio na doença de Chagas com perspectivas prognóstica e terapêutica: disfunção autonômica-marcadores precoces*”, aprovada no CEP do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ) desde 1990 e registrada no CNPq no ano de 2001. O responsável pela Linha de Pesquisa é o Dr. Roberto Coury Pedrosa do Serviço de Cardiologia do HUCFF-UFRJ. Como colaboradores os Laboratórios de Eletrofisiologia Celular Cardíaca do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho / Centro de Ciências da Saúde / Universidade Federal do Rio de Janeiro (IBCCF/CCS/UFRJ) sob a responsabilidade do Prof Antônio Carlos Campos de Carvalho e a partir do ano de 2003 o Laboratório de Bioquímica Experimental do Departamento de Bioquímica do Centro de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Santa Catarina – CCB-UFSC sob a responsabilidade da Prof^a Rozangela Coury Pedrosa.

Este estudo foi desenvolvido no ambulatório de cardiopatia chagásica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). Este ambulatório já existe desde 1992 e tem atualmente 328 pacientes em acompanhamento de modo ativo e regular.

Foram analisados os prontuários de pacientes com evidências de cardiopatia deste ambulatório de 1992 ao final de 1999 que realizaram TCPE, sendo acompanhados até setembro de 2015 perfazendo um total de 150 prontuários analisados (número de pacientes em acompanhamento no ambulatório na época).

5.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte dinâmica com análise retrospectiva de prontuários, constituída por pacientes com diagnóstico de doença de Chagas, com evidências de cardiopatia, incluídos para acompanhamento no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do Serviço de Cardiologia do HUCFF de início de 1992 ao final de 1999 e acompanhados até setembro de 2015.

5.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas (2 diferentes testes sorológicos com reação positiva para o *Trypanosoma cruzi*), afastados da zona endêmica há mais de 20 anos, com idade superior a 20 anos, que estivessem em acompanhamento ativo e regular, com diagnóstico etiológico de doença de Chagas com evidências de cardiopatia, que tivessem ECG de repouso nas 12 derivações, ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler, Holter de 24hs com 2 leituras realizadas com diferença de até 6 meses entre as mesmas, no período compreendido entre os meses de Janeiro de 1991 e Dezembro de 1999. O TCPE foi realizado entre Janeiro de 1996 a Dezembro de 1997.

5.4 Critérios de exclusão

- Protocolo inicial de admissão incompleto;
- Pacientes que não atingiram o LA no TCPE;
- Tratamento prévio específico para a infecção chagásica;
- Portadores de marcapasso;
- Instabilidade elétrica atrial e/ou ventricular com repercussão hemodinâmica;
- Dados clínicos ou laboratoriais sugestivos de doença renal (DR) aguda ou crônica, doença hepática, IC refratária ou disfunção tireoidiana em qualquer estágio;
- História prévia de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes melito (DM) tipo 2 em uso de insulina;
- Anemia crônica, tabagismo, obesidade mórbida, alcoolismo crônico de acordo com critérios do questionário CAGE (1984);
- Sinais, sintomas ou história clínica de cardiopatia isquêmica confirmada após investigação;
- Quaisquer outras miocardiopatias diagnosticadas;
- Doença de Parkinson, neuropatias e alterações locomotoras;
- Gravidez ou amamentação.

5.5 Seleção de pacientes

Os pacientes do Ambulatório de Cardiopatia Chagásica do Serviço de Cardiologia do HUCFF são selecionados conforme fluxograma apresentado na figura 2 abaixo:

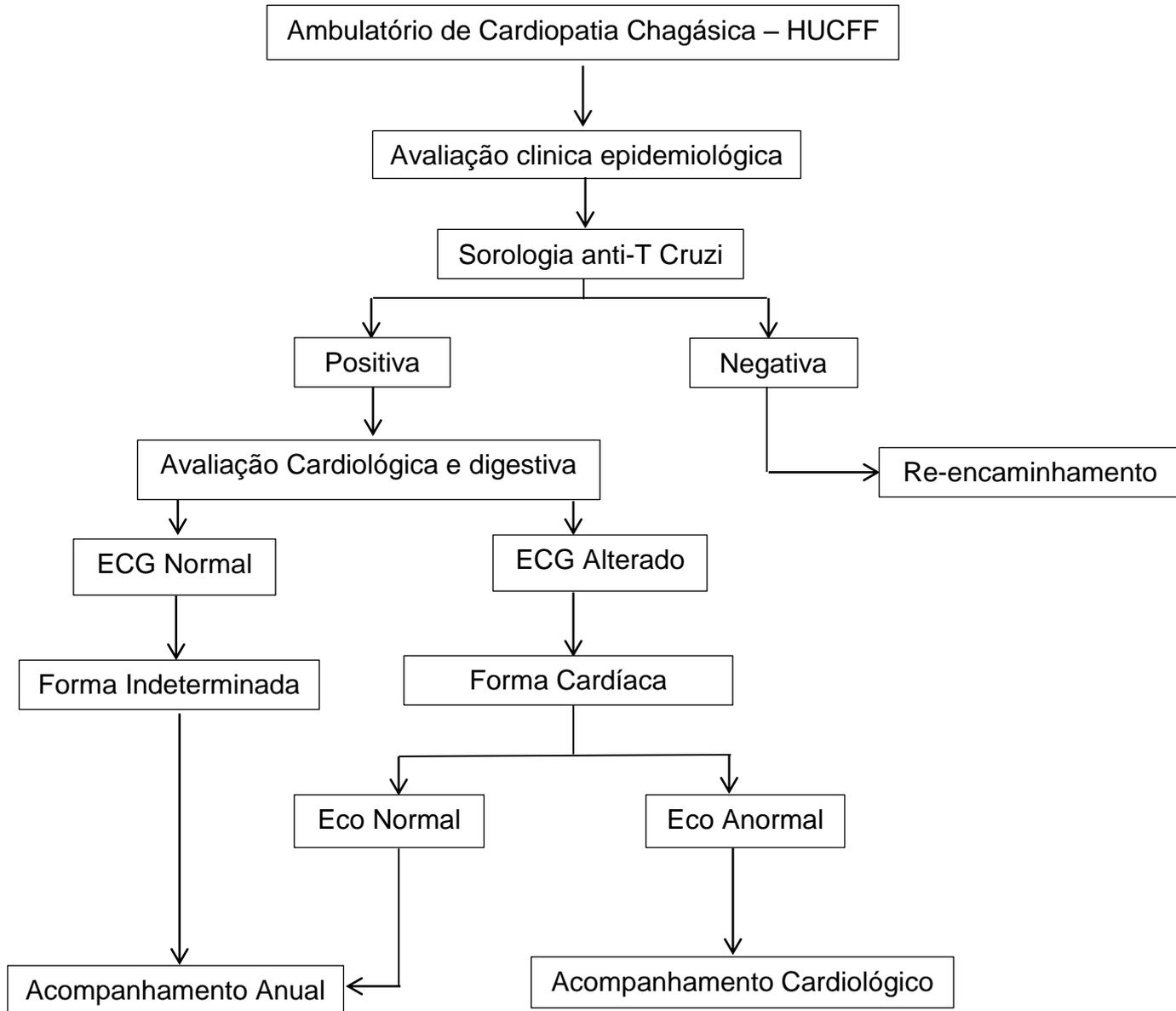


Figura 2: Fluxograma de atendimento dos pacientes no Ambulatório de Cardiopatia Chagásica.

5.6 Diagnóstico sorológico para doença de Chagas

Todos foram submetidos à pesquisa de anticorpos anti-T.cruzi no Serviço de Imunodiagnóstico do HUCFF, através de duas técnicas sorológicas distintas:

- Imunofluorescência Indireta (IFI): considerada positiva em caso de títulos > 1/40.
- EnzymeLinkedImmunoSorbentAssay (ELISA): considerada positiva quando índice de reatividade > 1,2 (razão entre a densidade óptica e o valor limiar de reatividade).

O diagnóstico sorológico de doença de Chagas foi confirmado quando as duas técnicas empregadas foram reagentes. Em caso de resultados discordantes ou inconclusivos, novas amostras foram colhidas e testadas. Caso persistissem resultados discordantes, o diagnóstico era confirmado se o teste de ELISA, apesar de fraco reator (< 1,2), viesse acompanhado de IFI com diluição > 1/80. O diagnóstico não era confirmado em caso de ELISA negativo e IFI positiva, independentemente de sua titulação.

5.7 Dinâmica de atendimento ambulatorial

Após a avaliação inicial no ambulatório, os pacientes são mantidos em acompanhamento ambulatorial regular, com periodicidade definida de acordo com a apresentação clínica:

- Acompanhamento anual para a forma indeterminada;
- Acompanhamento semestral para a forma cardíaca e ou digestiva assintomática;
- Acompanhamento bimestral para a forma cardíaca e ou digestiva sintomática, porém estável;
- Acompanhamento por intervalos variáveis conforme a necessidade, em função da gravidade clínica.

Nos pacientes que durante a realização do Holter de 24 h referiram sintomas compatíveis com baixo débito cardíaco e que apresentavam ECG sem alterações de ritmo ou alterações de frequência cardíaca, o mesmo era repetido quantas vezes necessário para diagnóstico de possíveis instabilidades elétricas. Nos casos em que a causa da sintomatologia permanecia indefinida, o estudo eletrofisiológico foi indicado para esclarecimento diagnóstico.

Os dados relevantes foram coletados de forma padronizada em fichas específicas e armazenados em banco de dados, onde foram posteriormente analisados.

Os pacientes cardiopatas do presente estudo foram divididos de modo retrospectivo em três grupos de risco de morte estratificados pelo escore de Rassi⁹, a saber:

- a) Grupo I (GI) - Grupo escore de risco baixo (pacientes chagásicos totalizando 0 a 6 pontos).
- b) Grupo II (GII) - Grupo escore de risco intermediário (pacientes chagásicos totalizando 7 a 11 pontos).
- c) Grupo III (GIII) - Grupo escore de risco alto (pacientes totalizando 12 a 20 pontos)

O escore de Rassi foi aplicado para a data da realização do TCPE.

5.8 Avaliação clínica

Exame clínico foi realizado na consulta inicial de todos os pacientes sem conhecimento dos resultados de qualquer método complementar. História epidemiológica, anamnese dirigida e exame físico foram realizados, com especial atenção à presença de sinais e sintomas cardiovasculares relacionados à doença de Chagas e a comorbidades. Os dados clínicos foram registrados em Banco de Dados específico, baseado nas recomendações contidas no relatório técnico n° 1 do CNPq sobre a epidemiologia da doença de Chagas, objetivos e metodologia dos estudos⁴⁸.

5.9 Avaliação laboratorial

Exames laboratoriais de rotina foram realizados, no início e durante o seguimento em todos os pacientes, incluindo: hemograma completo, função tireoidiana, sódio, potássio, cálcio, ureia, creatinina, glicemia, lipidograma, hepatograma, exame de urina (EAS) e exame parasitológico de fezes.

5.10 Avaliação eletrocardiográfica (ECG)

O ECG de 12 derivações foi realizado na admissão à coorte e repetido anualmente em todos os pacientes, em repouso, com um registro longo em D2 para avaliação de arritmias. A análise eletrocardiográfica foi realizada de forma cega, sem conhecimento de dados clínicos ou de outros métodos complementares. O código

de Minnesota modificado para doença de Chagas foi usado para padronizar a interpretação do ECG.

A presença ou ausência de alterações eletrocardiográficas compatíveis com cardiopatia chagásica crônica foram definidas retrospectivamente de acordo com os critérios preconizados pelo Consenso Brasileiro em Doença de Chagas de 2005⁴⁹.

5.11 Eletrocardiograma dinâmico contínuo de 24 horas (sistema Holter)

Todos os pacientes do estudo foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica contínua por 24 horas, como parte da avaliação clínica rotineira no ambulatório de cardiopatia chagásica. Os exames utilizaram o sistema de gravação TT1000 da HOLTER SYSTEM-SPACE LABS INC., com registro de duas derivações simultâneas (CM5 e CM1) em fita cassete.

Para análise da gravação, foi utilizado um módulo de análise de arritmia em microcomputador SPACE LABS, acoplado ao analisador *SOFT-WARE PACKAGE* para qualificação e impressão de dados, os quais foram interpretados pelo Dr. Roberto Coury Pedrosa.

Os batimentos foram classificados como normais ou ectópicos à medida que o sistema processava a informação. A leitura do Holter foi feita duas vezes, em momentos diferentes, por um mesmo observador (Dr. Roberto Coury Pedrosa) que fazia o acompanhamento clínico dos pacientes. A primeira leitura (logo após a realização dos exames e resultados) foi utilizada para a condução clínica dos pacientes. A segunda leitura foi realizada durante a coleta de dados para este estudo, quando as fitas foram reavaliadas, para diagnóstico das arritmias ventriculares. As rotinas de leitura foram semelhantes nos dois momentos.

5.12 Avaliação ecocardiográfica

Ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler foi realizado em todos os pacientes na admissão à coorte. Diversos equipamentos ecocardiográficos foram utilizados, porém, todos com capacidade para imagem uni e bidimensional e análise dos fluxos através de Doppler espectral e colorido. O exame ecocardiográfico incluiu os cortes convencionais: paraesternais, supraesternais, apicais e subcostais; e variações dos cortes convencionais, principalmente dos apicais, com objetivo de

identificar alterações segmentares localizadas (geralmente pequenos aneurismas mamilares).

A função sistólica global do VE foi avaliada de forma objetiva ao modo M através do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teicholz e Kreulene⁵⁰. Devido ao caráter frequentemente segmentar da cardiopatia chagásica crônica, a função sistólica global do VE também foi avaliada pelo bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, leve, moderada ou gravemente deprimida^{51,52}. A presença de remodelamento ventricular foi analisada pela medida dos diâmetros cavitários do VE, em sístole e diástole, conforme recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵³.

O tipo de acometimento miocárdico foi definido como segmentar quando em pelo menos um segmento o déficit contrátil era significativamente mais acentuado do que nos demais, ou difuso, quando todos os segmentos apresentassem déficit contrátil semelhante. Na análise segmentar foi adotado o modelo de 17 segmentos preconizado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵³ e os segmentos foram classificados, de acordo com a mobilidade parietal e o espessamento sistólico, em normais, hipocinéticos, acinéticos e discinéticos. Para facilitar a descrição da localização das alterações segmentares, os 17 segmentos analisados foram agrupados em 6 grandes grupos: apical, posterior, inferior, septal, anterior e lateral. Aneurisma ventricular foi diagnosticado na presença de deformidade, para fora, da linha endocárdica, persistindo em sístole e diástole.

Análise dos fluxos intracardíacos ao Doppler foi realizado com a metodologia padrão recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵³.

5.13 Teste cardiopulmonar de exercício

Entre Janeiro de 1996 a Dezembro de 1997 os pacientes realizaram o TCPE com análise de troca gasosa. O uso de medicamentos (digital, diuréticos, carvedilol, vasodilatador ou antiarrítmico) foi interrompido 48 horas antes da realização do TCPE e todos os pacientes estavam em condições clínicas estáveis por no mínimo três meses.

O TCPE foi realizado em cicloergômetro de frenagem eletromagnética da marca Funbec, com análise de troca gasosa, inicialmente em local anexo ao

complexo Centro de Tratamento Intensivo do HUCFF e, posteriormente, no setor de exames complementares do Serviço de Cardiologia.

Utilizou-se um protocolo contínuo de carga incremental (15 watts) a cada minuto, tendo a frequência da pedalada fixada em 60 por minuto. O período de exercício foi precedido de um repouso de 4 minutos e de aquecimento de 2 minutos sem resistência adicionada, e seguido de 12 minutos de recuperação, sendo 3 minutos na forma ativa (25 watts) e 9 minutos passivamente.

As concentrações temporais de gases inspirados e expirados em cada ciclo respiratório foram medidas com um analisador de gases (Airspec MGA 2000 respiratory mass spectrometer) posicionado junto ao bucal utilizado pelo paciente. O aparelho era calibrado por ajuste linear com duas misturas de gases conhecidas. A mensuração de fluxo foi realizada com um pneumotacógrafo Fleisch número 3 aquecido a 36°C combinado com um transdutor de pressão diferencial (Micro-Switch – 163PC01D36). A calibração de todo o equipamento era realizada previamente a cada teste.

O paciente era monitorizado com um eletrocardiógrafo de marca Dixtal (SDM 2000), de três canais, acoplado a um osciloscópio. Inicialmente, obteve-se um registro do ritmo na derivação correspondente a DI durante 15 minutos, com o paciente em repouso. Posteriormente, obteve-se simultaneamente o registro do ritmo (derivação DI) e do traçado eletrocardiográfico contínuo (derivações correspondente a V1, aVF e CM5) do paciente em esforço.

Consideraram-se para o estudo, apenas os TCPE em que os pacientes atingiram o LA ou que o ultrapassaram. Assim, houve a garantia de que todos tivessem alcançado um mesmo nível submáximo de exercício.

A interrupção do teste antes do LA ser atingido ocorreu na presença de sintomas que impedissem a continuidade e/ou representassem risco para o paciente (taquicardia ventricular sustentada, distúrbios de condução ou bradiarritmias). Foram excluídos aqueles que não tenham atingido o LA.

O LA foi expresso em relação ao VO_2 em $ml.Kg^{-1}.min^{-1}$ (BTPS), sendo identificado através do momento em que o V_e/VO_2 começava a aumentar sem concomitante aumento do V_e/VCO_2 ^{16,17} e confirmado pelo valor de VO_2 em que a taxa de troca respiratória ($R=VCO_2/VO_2$) era igual ou maior do que um e continuava aumentando nos ciclos respiratórios subsequentes^{16,17,42}. O LA foi estabelecido por 2 observadores e em caso de discordância prevaleceu o bom senso entre ambos.

5.14 Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado, em 08/09/2015, parecer consubstanciado número: 1.217.384, CAAE: 40274214.0.0000.5257, do Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/UFRJ (ANEXO).

Por se tratar de um estudo prospectivo, porém com análise retrospectiva dos dados de prontuários, não foi necessário o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A privacidade dos sujeitos de pesquisa e confidencialidade dos dados foram totalmente garantidas durante todas as etapas do estudo.

5.15 Análise estatística

Um banco de dados com todas as variáveis estudadas foi construído ao longo do estudo no programa Excel. Foi utilizado o software R versão 2.13 para as análises estatísticas.

Na análise descritiva as variáveis categóricas foram descritas por sua frequência (percentual) e as variáveis numéricas por sua média e desvio padrão, no caso de distribuição normal, ou por sua mediana e intervalos interquartis (25% – 75%), quando a distribuição não era normal.

A análise dos dados, para detectar a associação entre as variáveis estudadas foi realizada através de um modelo de regressão logística (curvas ROC)⁵⁴⁻⁵⁶ em que o desfecho foi sempre óbito.

Como estávamos interessados apenas em predição, logo basta que o R^2 seja maior para afirmarmos que há valor adicional trazido pelo LA ao score de Rassi, mesmo que o parâmetro de LA seja não significativo estatisticamente. Portanto, não utilizamos valor de significância (p-valor)⁵⁷⁻⁶⁰.

Todos os dados foram analisados sob a consultoria estatística dos professores Basilio de Bragança Pereira e Emilia Matos do Nascimento, do Programa de Pós-Graduação de Medicina – Cardiologia da UFRJ.

6 RESULTADOS

De um total de 150 prontuários de pacientes com doença de Chagas analisados que se encontravam em acompanhamento ambulatorial no HUCFF até dezembro de 1997, data final de realização do TCPE, 58 foram retirados da pesquisa devido aos critérios de exclusão determinados para o estudo, sendo: 26 não tinham cardiopatia aparente, 6 apresentaram síncope por instabilidade elétrica, 8 possuíam marcapasso definitivo e 18 foram excluídos por apresentarem alguma comorbidade excludente, como DM, DR, DPOC, entre outras. Dos 92 prontuários de pacientes elegíveis para o presente estudo, somente 45 pacientes haviam se submetido ao TCPE, constituindo a coorte do presente estudo.

A seguir, a figura 3 mostra o fluxograma que descreve a análise dos prontuários dos pacientes em cada etapa do estudo:

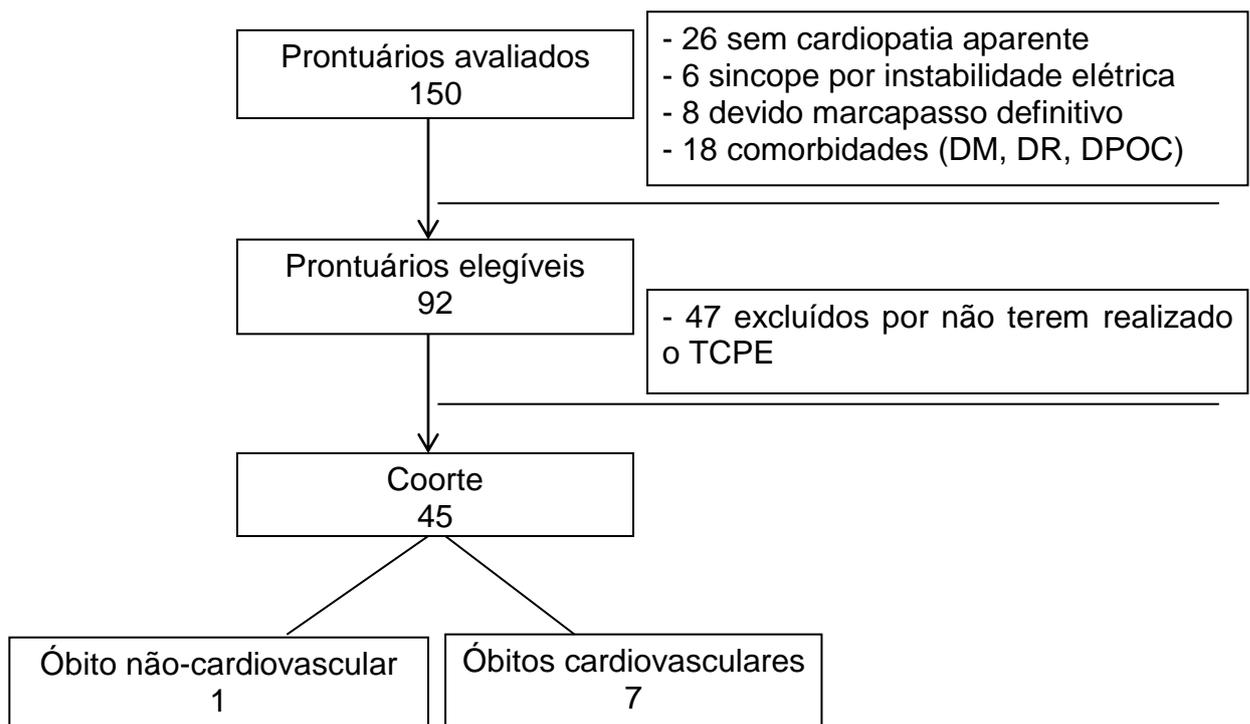


Figura 3: Fluxograma descrevendo a análise dos prontuários dos pacientes em cada etapa do estudo.

Após o acompanhamento e investigação dos prontuários, verificamos que 6 pacientes (13,33%) dos 45 que constituíram a coorte eram pacientes classificados como alto risco pelo escore de Rassi, sendo todos os 39 restantes considerados de baixo risco pelo escore.

Verificamos também que 8 pacientes (17,78%) dos 45 que constituíam a coorte vieram a óbito até setembro de 2015, sendo que 7 deles (87,5% dos óbitos) por causas cardiovasculares (morte súbita, morte cardíaca e AVC). Desses 7 pacientes que vieram a óbito por causas cardiovasculares, apenas 4 (57,14%) eram considerados de alto risco pelo escore de Rassi.

A tabela 5 a seguir apresenta os dados das características clínicas da população do estudo (com LA) e de outra população (sem LA) com os 47 pacientes do mesmo ambulatório de cardiopatia chagásica que foram excluídos porque não realizaram TCPE. Os pacientes sem LA eram pouco mais velhos, poucos eram hipertensos e em sua maioria do sexo feminino, sendo as demais características semelhantes, demonstrando uma atenuação do viés de seleção.

Tabela 5: Características clínicas da população do estudo (com LA) e de outra população com doença de Chagas crônica cardíaca (sem LA)

	Com LA (n = 45)	Sem LA (n = 47)
Idade (média ± DP)	50,24 ± 10,79	56,21 ± 12,05
IMC (média ± DP)	22,24 ± 2,33	22,31 ± 3,99
Rassi Pontos (mediana (IQ 25% – 75%))	2 (IQ 2 – 2)	3 (IQ 0 – 11,5)
VO₂ no LA (média ± DP)	19,20 ± 6,71	–
VO₂ no LA – óbitos (média ± DP)	15,48 ± 3,68	–
Risco – Escore de Rassi		
Baixo	39 (86,67%)	34 (72,34%)
Intermediário	-	1 (2,13%)
Alto	6 (13,33%)	12 (25,53%)
Gênero		
Feminino	0 (0%)	38 (80,85%)
Masculino	45 (100%)	9 (19,15%)
HAS		
Não	45 (100%)	41 (87,23%)
Sim	0 (0%)	6 (12,77%)
Insuficiência Cardíaca		
Não	39 (86,67%)	35 (74,47%)
Sim	6 (13,33%)	12 (25,53%)

IMC – índice de massa corporal (dado em Kg/cm²); VO₂ – consumo de oxigênio (dado em mL.Kg⁻¹.min.⁻¹); LA – limiar anaeróbio; DP – desvio padrão; IQ – Intervalo interquartil; HAS – hipertensão arterial sistêmica.

A associação entre o escore de Rassi e o LA, assim como a interação entre os mesmos, foi obtida através de um modelo de regressão logística (curvas ROC) em que o desfecho era sempre óbito. Observou-se os seguintes resultados:

- Ao determinar o escore de Rassi como variável independente, sendo óbito o desfecho, obtivemos uma área sob a curva (AUC) de 0,711, com $R^2=0,214$, conforme ilustrado na figura 4 que segue;

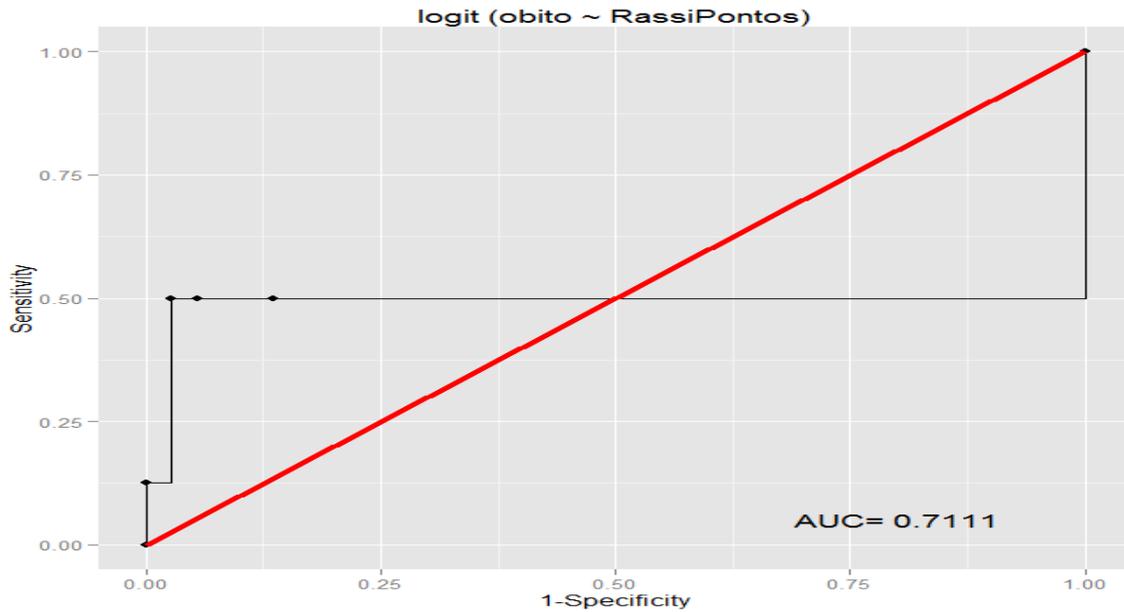


Figura 4: Curva ROC 1 – Desfecho: óbitos, Variável independente: escore de Rassi. $n=45$. $R^2 = 0,214$.

- Instituído o LA como variável independente, com o mesmo desfecho, óbitos, verificamos AUC de 0,706, com $R^2=0,078$, conforme pode-se observar na próxima figura 5;

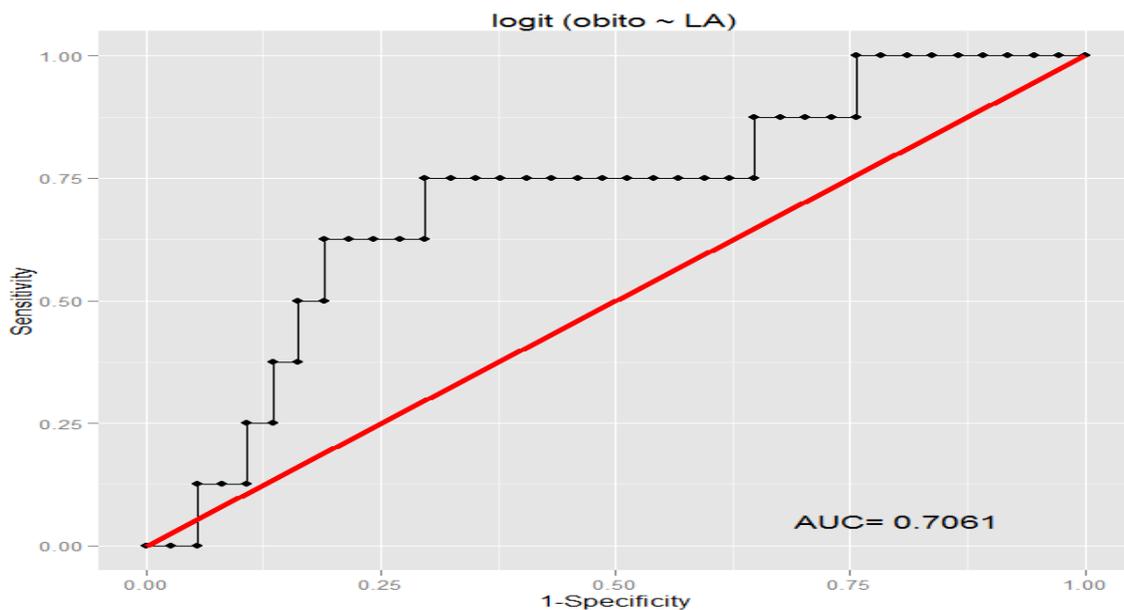


Figura 5: Curva ROC 2 – Desfecho: óbitos, Variável independente: LA. $n=45$. $R^2=0,078$

- Já quando definimos o escore de Rassi mais o LA dos pacientes como variáveis independentes, mantendo óbito como desfecho, foi obtida uma AUC de 0,800, ou seja, maior que as áreas das curvas obtidas quando se tinha apenas uma das duas variáveis sozinhas. Encontramos nessa associação também um $R^2=0,263$, sendo possível verificar na figura 6 a seguir;

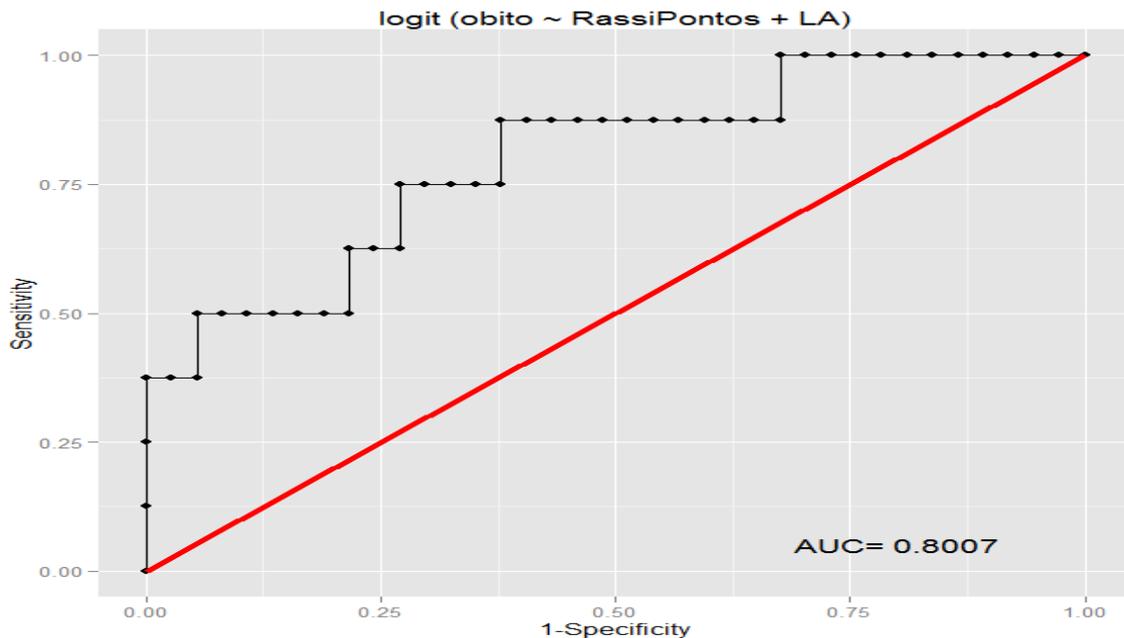


Figura 6: Curva ROC 3 – Desfecho: óbitos, Variáveis independentes: Escore de Rassi e LA. n=45. $R^2=0.263$

- Finalizando os resultados da pesquisa, definimos como variáveis independentes o escore de Rassi, o LA e a interação entre essas duas variáveis (interação escore de Rassi + LA) e achamos uma AUC de 0,797, também maior que as áreas das curvas obtidas quando se definiu apenas uma das duas variáveis sozinhas. Nesse caso verificou-se um $R^2=0.267$, podendo ser conferido na figura 7 que segue.

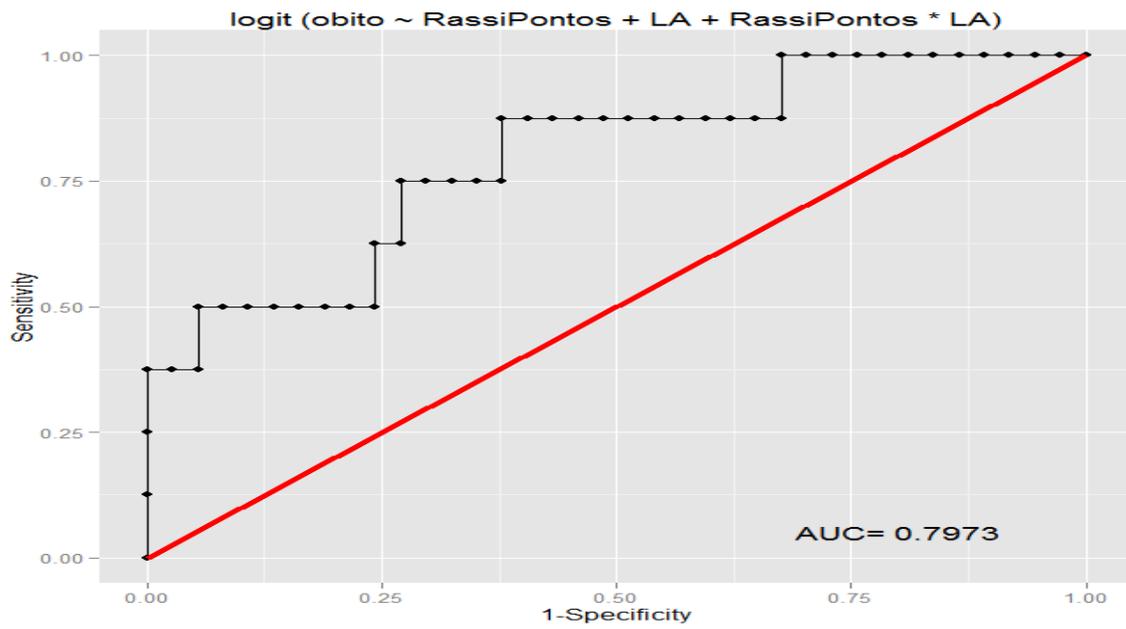


Figura 7: Curva ROC 4 – Desfecho: óbitos, Variável independente: Escore de Rassi + LA + interação. n=45. $R^2=0.267$.

7 DISCUSSÃO

Por ser um ambulatório de referência dentro do HUCFF-UFRJ, 70% dos indivíduos que são encaminhados para o mesmo têm sorologia positiva para doença de Chagas oriundos do banco de sangue e de busca ativa a partir de convite, para comparecer ao ambulatório do HUCFF-UFRJ, feito aos familiares dos pacientes em acompanhamento. Outra fonte bem menos frequente são indivíduos já com diagnóstico estabelecido procedente dos vários ambulatórios clínicos existentes no HUCFF-UFRJ. Isso pode justificar a condição de baixo risco para morte da maioria dos pacientes da presente casuística.

A média de idade dos pacientes do presente estudo foi de 50.24 ± 10.79 anos. Média próxima a encontrada por Viotti e cols.⁶¹ (46,8 anos). Nos trabalhos realizados nas décadas de 1960 e 1970, as médias de idade dos estudos de Puigbó e cols.⁶², Moleiro e cols.⁶³ e Macedo⁶⁴ foram ≤ 25 anos. Este aumento progressivo da idade média dos pacientes ao longo dos anos reflete o controle bem sucedido da transmissão vetorial⁶⁵. Portanto, é esperado que nos estudos mais antigos predominem crianças, adolescentes e adultos jovens.

Por sua vez, os estudos a partir da década de 1990, similar a presente coorte de origem, tendem a incluir adultos ≥ 40 anos e idosos que de acordo com o conhecimento da história natural da doença de Chagas espera-se cardiopatia mais avançada com o avançar da idade, em função da natureza lentamente progressiva da doença de Chagas. Neste caso, a idade estaria traduzindo apenas o tempo de evolução da doença. No entanto, no presente estudo e em outras séries urbanas^{9,61}, a idade média mais avançada provavelmente reflete um momento em que essa progressão já possa ter ocorrido na maior parte dos casos, e talvez por isso a taxa de comprometimento cardíaco foi mais baixa (86,67% dos pacientes se enquadraram no grupo de baixo risco para morte pelo escore de Rassi)

Em relação às diferenças clínicas entre os pacientes estudados e aqueles que não realizaram TCPE, observa-se um predomínio do sexo feminino nos pacientes que não realizaram TCPE, enquanto que no grupo de pacientes estudados há ausência do sexo feminino. O motivo pelo qual não obtivemos resultados do gênero feminino ocorreu devido a não adaptação por parte das mulheres à máscara de fixação do bucal com analisador de gases. Estudos mostram^{3,4,17,19} que não há implicações clínicas relevantes entre os diferentes gêneros nesse grupo de

pacientes. Observa-se também poucos pacientes hipertensos no grupo que não realizou TCPE, sendo estes não existentes no grupo estudado. Esses poucos pacientes hipertensos não apresentavam hipertrofia de VE no Eco 2D, fato que denota não existir grandes repercussões clínicas cardiovasculares⁶⁶.

Em 2006 Rassi e cols.⁹ mostram em paciente cardiopata com fração de ejeção do VE preservada ou minimamente comprometida uma mortalidade em 10 anos de 10%. Isto é similar a mortalidade geral no Brasil por todas as causas⁶⁷. Ao mesmo tempo, registros brasileiros recentes mostram que a expectativa de vida no cardiopata, independente do grau de comprometimento, em geral, está melhorando ao longo do tempo⁶⁸. Mesmo assim, neste cenário epidemiológico, ainda hoje, a cardiopatia chagásica é preocupante¹.

Considerando-se que no Brasil exista cerca de um milhão de indivíduos chagásicos na forma cardíaca¹, e segundo cálculos de Rassi e cols.⁹, a taxa anual de morte global em pacientes ambulatorial é aproximadamente de 24/1000 pacientes-ano, pode-se concluir que tais cifras não devem ser negligenciadas. Por outro lado, estas cifras não são suficientemente expressivas para justificar uma estratégia de prevenção indiscriminada de modo que é fundamental estabelecer de forma adequada subgrupos de maior risco de morte para que essas estratégias de prevenção sejam custo-efetivo.

Neste contexto Rassi e cols desenvolveram⁹ uma estratégia de qualificação de risco para mortalidade geral em pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca e a utilização do escore de Rassi como preditor de morte já possui base teórica sólida na literatura^{3,9,10,17}.

Sabendo que o escore informa basicamente o estado da função ventricular esquerda e levando-se em conta que a determinação da capacidade funcional, a qual tem relação direta com a instalação da fadiga e intolerância ao exercício^{13,14,16,17,38}, através do TCPE, nos dá informações precisas da capacidade de transporte e utilização do O₂, isto é, da capacidade funcional dos pulmões e do sistema cardiovascular, muscular e metabólico combinados¹³, e que, além disso, no escore de Rassi não foram incluídas variáveis que pudessem analisar objetivamente a capacidade funcional desses pacientes, é prudente achar que a informação de uma variável que tem importância na quantificação objetiva da limitação do indivíduo ao exercício, como o LA, apresenta um efeito adicional ao modelo de predição de

morte geral, sendo este o objetivo deste trabalho. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a realizar essa importante avaliação.

Na presente casuística, quando o escore de Rassi é colocado como única variável no modelo de regressão logística, a explicação (R^2) à estimativa de morte dos pacientes com doença de Chagas crônica cardíaca é de 21%. Já quando o LA é a única variável nesse modelo, a explicação (R^2) à estimativa de morte desses pacientes é de apenas 7%. Quando foram colocados o escore de Rassi e o LA como variáveis independentes e, também, quando colocadas essas variáveis mais a interação das mesmas no modelo de regressão, a explicação (R^2) à estimativa de morte desses pacientes aumentou para 26%.

Como o interesse do presente estudo é apenas predição, se o R^2 é maior quando incluímos o LA nessa regressão logística, podemos afirmar que ele traz valor adicional ao escore de Rassi, não importando a significância⁵⁷⁻⁶⁰. Portanto, além de concluir que o LA apresenta um efeito adicional na predição de morte trazida pelo escore de Rassi, com este trabalho conseguiu-se também determinar o percentual de acréscimo dessa informação adicional, totalizando em 5% a contribuição que o LA dá à predição de morte trazida pelo escore. Ou seja, quando a variável LA é incluída na regressão logística, a mesma aumenta em 5% a explicação (R^2) à estimativa de morte dos pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca. De mais valia ainda é que esta informação acontece num grupo constituído por pacientes predominantemente de menor comprometimento cardíaco, população esta que representa hoje cerca de 70% dos indivíduos cardiopatas chagásicos.

Além disso, a AUC reflete um índice de qualidade do modelo estatístico, pois quanto maior a AUC, melhor o modelo para o desfecho dado⁵⁴⁻⁵⁶. Observamos que quando incluído o LA junto ao escore de Rassi nessa regressão logística, a área da curva aumenta em aproximadamente 9%, demonstrando que a inclusão do LA traz um melhor modelo para o desfecho.

Apesar de sua determinação ser subjetiva, pois depende de observadores, nos 2 métodos de determinação do LA utilizados no estudo (aumento do V_e/VO_2 em detrimento do V_e/VCO_2 e $R \geq 1,0$), seus dados são considerados reprodutíveis e válidos, tanto em indivíduos com IC^{69,70} como em pessoas sem IC^{71,72}.

A justificativa para o fato de que o LA agrega informação num grupo predominantemente de baixo risco pode estar embasada na história natural do

comprometimento cardíaco na doença de Chagas. Aceita-se que esse comprometimento acontece precocemente no ventrículo direito (VD), em seguida acomete a função diastólica do VE e posteriormente a função sistólica do VE⁴. Ao mesmo tempo, estudos prévios têm mostrado que a disfunção diastólica do VE está associada com a intolerância ao exercício^{73,74}. Semelhantemente, a função de VD é o maior determinante de intolerância ao exercício em diversas cardiopatias⁷⁵⁻⁷⁷.

O mecanismo pelo qual a disfunção de VD afeta a tolerância ao exercício parece estar relacionado à elevação da pressão média da artéria pulmonar durante o exercício. Devido ao VD ser muito sensível à sobrecarga de pressão, uma elevação na pressão média da artéria pulmonar contribui para aumentar a resistência pulmonar e, portanto atua no trabalho sistólico de VD. Necessariamente a tolerância ao exercício está relacionada ao nível da pressão média da artéria pulmonar em repouso⁷⁸.

A doença de Chagas pode determinar alterações secundárias crônicas da capacidade funcional juntamente com o acometimento do sistema cardiovascular, causando desconforto aos pacientes³⁴. Esta incapacidade para um adequado desempenho físico, por sua vez, manifesta-se em graus variáveis e pode intermediar outros distúrbios funcionais ou condições clínicas, que compreendem: desajustes de reflexos cardiovasculares, incapacidade de adaptação cardiovascular a diversas circunstâncias funcionais, desajustes de processos fisiológicos, disfunção miocárdica contrátil, desajustes regulatórios hormonais, disfunção elétrica do coração traduzida por arritmias, morte súbita, hipotensão postural, estados sincopais, astenia neurocirculatória, síndromes coronarianas e múltiplos outros distúrbios cardiovasculares³⁴.

Não obstante, a justificativa para a avaliação clínica da capacidade funcional tem por base o fato de que a mesma investe-se de importante significado funcional em diversas condições clínicas e funcionais, e podem ser determinantes de manifestações cardiovasculares outras. Podem ter também relevantes implicações terapêuticas e ser fator prognóstico e influenciador independente da morbimortalidade cardiovascular¹³. Assim, o conhecimento sobre a capacidade funcional nas cardiopatias crônicas tem implicações que vão muito além do seu significado funcional e clínico.

Em relação à avaliação da capacidade funcional na doença de Chagas, trabalhos apontam^{14,16,79-86} um comprometimento desta função desde as formas

clínicas mais precoces da doença (forma indeterminada), bem como na forma cardíaca nos diferentes estágios ou na presença de IC, quando comparados aos indivíduos saudáveis.

Então, torna-se importante clinicamente a documentação do ponto no qual começa um acúmulo de lactato no sangue (LA), causando um aumento da ventilação, pois independentemente do mecanismo subjacente ou modelo específico que descreve o processo, as alterações fisiológicas associadas com o acúmulo de lactato tem importância significativa para o desempenho cardiopulmonar⁸⁷. Essas alterações incluem acidose metabólica, contração muscular prejudicada, hiperventilação, e alteração na cinética do O₂, todas as quais contribuem para uma capacidade insuficiente para realizar trabalho⁸⁷.

Assim, qualquer atraso no acúmulo de lactato sanguíneo, que pode ser atribuído a uma intervenção (droga, treinamento físico, cirurgia, etc) pode adicionar informações importantes sobre a eficácia da intervenção⁸⁷. Um conjunto de provas substancial está disponível demonstrando que o acúmulo de lactato ocorre mais tarde após um período de treinamento de resistência^{82, 87-91}.

Alguns trabalhos mostram^{88,89} os efeitos benéficos da prática de exercícios regulares em portadores de cardiopatias, a qual gera adaptações metabólicas, cardiovasculares e ventilatórias, agudas e crônicas, em resposta às demandas fisiológicas aumentadas⁹⁰, sendo consequência, também, do aumento na capacidade funcional devido a respostas centrais e periféricas⁸⁹. Em alguns estudos^{82,91}, observou-se neste grupo de pacientes uma melhora significativa do condicionamento físico, da capacidade funcional e qualidade de vida com intervenções simples, por meio de atividades de exercício aeróbio, sem risco associado à mesma. Entretanto, há na literatura pouca evidência científica em relação aos benefícios trazidos por exercícios físicos em portadores de cardiopatia chagásica, necessitando-se evidentemente de mais pesquisa em relação ao assunto⁹².

Alguns pesquisadores⁹³ consideram a capacidade funcional, tanto de cardiopatas como também de não-cardiopatas, como um grande preditor de mortalidade, mais até que outros fatores de risco pré-estabelecidos. Além disso, consideram que uma pequena melhora no condicionamento aeróbico pode beneficiar não apenas a capacidade funcional, mas também a expectativa de vida das pessoas⁹⁴.

Sabendo que o TCPE tem seu papel bem definido na avaliação de prognóstico em pacientes com disfunção ventricular^{94,95}, grupo no qual podemos incluir os cardiopatas chagásicos, parece-nos ser de grande importância o uso do LA, uma medida objetiva da capacidade funcional através da qual podemos inferir a condição de saúde do indivíduo, nos próximos estudos de prognóstico e predição de morte dos pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca, já que demonstramos que o LA aumenta em 5% a estimativa de morte do escore de Rassi.

7.1 Limitações

- Devido à dificuldade de adaptação à máscara de fixação do bucal com analisador de gases durante o TCPE, não tivemos resultados que abrangessem o gênero feminino;
- Devido ao desenho do estudo e ao tipo de análise dos dados, não podemos concluir se há alteração de grupo de risco de morte quando adicionada a nova informação trazida pela interação do LA com o Escore de Rassi, portanto não podemos inferir se há grande relevância clínica nessa interação.
- No grupo estudado, não tivemos nenhum paciente cardiopata chagásico de risco intermediário e tivemos apenas 6 (13,33%) com baixo risco pelo escore de Rassi. Portanto, nossa conclusão reflete principalmente o valor adicional que o LA dos pacientes de baixo risco pelo escore de Rassi traz ao modelo de predição de morte.

7.2 Implicações Clínicas

A intolerância ao exercício como espelho da disfunção ventricular constitui uma manifestação clínica importante nos pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca visto que podem levar a um conjunto de eventos que podem mesmo terminar em morte. Apesar de poucos estudos terem sido realizados, há evidências de que a intolerância ao exercício esteja relacionada a um pior prognóstico. Em geral, os vários níveis de intolerância ao exercício refletem o grau de comprometimento miocárdico^{14,16,75-82}. Além destas constatações, pouco se conhece sobre o possível papel do LA na doença de

Chagas crônica e sua relação com prognóstico, tendo em vista a importante influência moduladora que a anaerbiose exerce sobre todas as propriedades fisiológicas do coração cujas alterações constituem-se, em última instância, nas causas de alguns eventos cardíacos maiores^{14,16,17,38}. Não encontramos dados semelhantes aos do presente estudo publicados na literatura.

Procurou-se conhecer o valor adicional do LA no escore de Rassi, assim como quantificar o mesmo em pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca. A observação de que o LA agrega informação ao escore de Rassi no que refere a risco de morte é relevante porque talvez possa indicar que a intolerância ao exercício expressa pelo LA representa um marcador prognóstico em todas as fases da lesão cardíaca, necessitando-se de estudos que comprovem tal afirmação. Com a atenuação da intolerância ao exercício por medidas preventivas espera-se uma alteração na curva de sobrevida para melhor nos pacientes na forma cardíaca.

Este estudo mostra que o remodelamento ventricular não é o único fator determinante para prognóstico nos pacientes com a forma cardíaca na doença de Chagas. Assim sendo, o principal achado da pesquisa pode contribuir com importante resposta para a prática clínica no manuseio dos pacientes chagásicos, porém ainda são necessários estudos com maior número de pacientes para consolidar o presente trabalho.

8 CONCLUSÃO

O Limiar Anaeróbio apresenta um valor adicional ao escore de Rassi, 5% em relação ao desfecho morte em pacientes com doença de Chagas crônica na forma cardíaca. Isto é, quando a variável LA é incluída na regressão logística, a mesma aumenta em 5% a explicação (R^2) à estimativa de morte.

REFERÊNCIAS

1. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burde no fan expensive and neglected disease. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 2375-80.
2. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy - where do we stand after a hundred years? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; 52(4): 300-16.
3. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010; 375: 1388-402.
4. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007; 115: 1109-23.
5. Machado FS, Jelicks LA, Kirchhoff LV, Shirani J, Nagajyothi F, Mukherjee S, et al. Chagas heart disease: report on recent developments. *Cardiol Rev.* 2012; 20(2): 53-65.
6. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease results of a long-term follow-up study. *Circulation.* 2003; 108(3): 305-12.
7. Rivera MT, de Souza AP, Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Gomes JAS, Rocha MOC, et al. Progressive Chagas' cardiomyopathy is associated with low selenium levels. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 66(6): 706-12.
8. Zacks MA, Wen JJ, Vyatkina G, Bhatia V, Garg N. An overview of chagasic cardiomyopathy: pathogenic importance of oxidative stress. *An Acad Bras Cienc.* 2005; 77(4): 695-715.
9. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 355: 799-808.
10. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation.* 2007; 115: 1101-8.
11. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000; 86(9): 975-81.

12. Lima MMO, Nunes MCP, Nascimento B, Costa HS, Souza LAP, Teixeira AL, et al. Improvement of the functional capacity is associated with BDNF and autonomic modulation in Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2013; 167(5): 2363-6.
13. Neder JA, Nery LE, editors. *Fisiologia clínica do exercício: teoria e prática.* São Paulo: Artes Médicas; 2003.
14. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sietsema KE, Sun XG, et al. *Principle of exercise test and interpretation.* 5th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2011.
15. Wasserman K. Determinant and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation.* 1987; 76(6 Pt 2): VI29-39.
16. Stein R. Teste cardiopulmonar de exercício: noções básicas sobre o tema. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul.* 2006; 9: 1-4.
17. Reis MS, Quitério RJ. *Teste Cardiopulmonar.* Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Departamento de Fisioterapia. 2015.
18. Oliveira FP, Pedrosa RC, Giannella-Neto A. Gas Exchange during exercise in different evaluative stage of the chronic chagasic cardiopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75: 490-8.
19. Oliveira FP, Pedrosa RC. Ventilatory response during exercise among chronic Chagas cardiopathy patients. *Sao Paulo Med J.* 2006;124:280-4.
20. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JÁ. Chagas disease. In: Franco-Paredes C, Santos-Preciado JI, editors. *Neglected Tropical Diseases – Latin America and the Caribbean.* Lancet. Springer-Verlag Wien. 2015. p. 45-71.
21. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007; 102 Suppl 1: 75-85.
22. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009; 104(suppl 1): 152-8.
23. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia de vigilância epidemiológica.* 7^a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

24. Sociedade Brasileira de Infectologia [Internet]. Doença de Chagas. (visitado em 15 de Dez de 2015). Disponível em: <http://www.infectologia.org.br/doenca-de-chagas/>
25. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Ministério da Saúde [Internet]. Doença de Chagas. (visitado em 15 de Dez de 2015). Disponível em: <http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=11>
26. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
27. Organização Pan-Americana de Saúde, Área de Vigilância Sanitária e Manejo de Doenças. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/OPAS/OMS; 2009.
28. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med.* 2015; 373(5): 456-66.
29. Kun, H., Moore, A., Mascola, L., Steurer, F., Lawrence, G., Kubak, B., et al. Transmission of *Trypanosoma cruzi* by heart transplantation. *Clin Infect Dis* 2009; 48(11):1534-40.
30. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doença de Chagas Aguda. Nota Técnica, 9. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
31. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol* 1997; 60(1): 49-54.
32. Agência FIOCRUZ de Notícias. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Ministério da Saúde [Internet]. Doença de Chagas (atualizado em 10 de Set de 2013 – visitado em 20 de Dez de 2015). Disponível em: <http://agencia.fiocruz.br/doenca-de-chagas>
33. Portela-Lindoso AAB, Shikanai-Yasuda MA. Doença de Chagas crônica: do xenodiagnóstico e hemocultura à reação em cadeia da polimerase. *Rev Saúde Pública* 2003; 37(1): 107-15.
34. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(6): 434-42.

35. Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. Forma Indeterminada da Moléstia de Chagas. Proposta de Novos Critérios de Caracterização e Perspectivas de Tratamento Precoce da Cardiomiopatia. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79(6): 623-7.
36. Bustamante JM, Rivarola HW, Fernández AR, Enders JE, Fretes R, Palma JA, et al. Indeterminate Chagas' disease: *Trypanosoma cruzi* strain and re-infection are factors involved in the progression of cardiopathy. *Clin Sci (Lond).* 2003; 104(4): 415-20.
37. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation* 2007; 115(9): 1124-31.
38. Rassi A, Rezende JM, Luquetti AO, Rassi A Jr. Clinical phases and forms of Chagas disease. In: Telleria J, Tibayrenc M (eds). *American trypanosomiasis Chagas disease. One hundred years of research*, 1st ed. Burlington: Elsevier; 2010. pp 709-41.
39. Rocha MO, Ribeiro AL. A risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(23): 2488-9.
40. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Maciel BC, Simoes MV, Schmidt A. Chagas heart disease. In: Yusuf S, Cairns J, Fallen EL, et al. (Eds). *Evidence-Based Cardiology*, 3rd ed. BMJ Books, 2010. pp 823-41.
41. Wasserman K, McIlroy MB, Detecting the Threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol.* 1964; 14: 844-52.
42. Solberg G, Robstad B, Skjønsberg OH, Borchsenius F. Respiratory Gas Exchange Indices for Estimating the Anaerobic Threshold. *J Sports Sci Med.* 2005 Mar; 4(1): 29-36.
43. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonar exercise testing and its application. *Heart*, 2007. 93(10): 1285-92.
44. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25(9): 1024-42.
45. Janicki JS, Weber KT, McElroy PA. Use of the cardiopulmonar exercise test to evaluate the patient with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1988; 9 Suppl H: 55-8.

46. Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L et al. A cardiopulmonar exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2008; 156(6): 1177-83.
47. Myers J. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008; 13(1): 61-8.
48. CNPq. Epidemiologia da doença de Chagas. Objetivos e metodologia dos estudos longitudinais. Relatório Técnico no 1. Brasília: CNPq; 1974.
49. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005; 38 (supl III): 1-29.
50. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976; 37(1): 7-11.
51. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J.* 1989; 118(6): 1259-65.
52. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman AFT. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978; 58(6): 1072-83.
53. American Heart Association. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002 Jan 29; 105(4): 539-42.
54. Sperandei S. Understanding logistic regression analysis. *Biochemia Medica.* 2014; 24(1): 12-8.
55. Martinez EZ, Louzada-Neto F, Pereira BB. A curva ROC para testes diagnósticos. *Cadernos Saúde Coletiva, Rio de Janeiro.* 2003; 11(1): 7-31.
56. Dawson B, Trapp RG. Métodos da medicina baseada em evidências. In: Dawson B, Trapp RG. *Bioestatística Básica e Clínica.* McGrawHill. 3ª Ed. Rio de Janeiro: 2003; p.233-49.
57. Trafimow D, Marks M. Editorial. *Basic Appl Soc Psych.* 2015; 37: 1-2.

58. The Royal Statistical Society. In Brief: A journal banned p-values. What happened next?. Significance. 2016; p.14.
59. Siegfried T. P value ban: small step for a journal, giant leap for science. Society for science & the public. Science News [Internet]. [Atualizado em 17 Mar 2015; Visitado em 17 Fev 2016]. Disponível em: <https://www.sciencenews.org/blog/context/p-value-ban-small-step-journal-giant-leap-science>
60. Leek JT, Peng RD. Statistics: *P* values are just the tip of the iceberg. Nature [Internet]. [Atualizado em 28 Abr 2015; Visitado em 17 Fev 2016]. Disponível em: <http://www.nature.com/news/statistics-p-values-are-just-the-tip-of-the-iceberg-1.17412>
61. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. Am Heart J. 1994 Jan; 127(1): 151-62.
62. Puigbó JJ, Nava Rhode JR, García Barrios H, Gil Yopez C. Cuatro años de estudio longitudinal de una comunidad rural con endemias chagásicas. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. 1969; 66: 112-20.
63. Moleiro F, Pifano F, Anselmi A, Ruesta V. La dinámica epidemiológica de la enfermedad de Chagas en el Valle de los Naranjos, Estado Carabobo, Venezuela: II, la infección chagásica en la población rural del área. Arch Venez Med Trop Parasit Méd. 1973; 5: 31-45.
64. Macedo VO. Influência da exposição à reinfecção na evolução da doença de Chagas. Estudo longitudinal de 5 anos. Rev Patol Trop. 1976; 5: 33-116.
65. Dias JCP. Doença de Chagas: sucessos e desafios. Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro. 2006 Out; 22(10): 2020-2021.
66. Hartle A, McCormack T, Carlisle J, Anderson S, Pichel A, Beckett N, et al. The measurement of adult blood pressure and management of hypertension before elective surgery: Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and the British Hypertension Society. Anesthesia. 2016 Mar; 71 (3): 326-37.
67. Souza MFM, de Alencar AP, Malta DC, Moura L, Mansur AP. Análise de séries temporais da mortalidade por doenças isquêmicas do coração e cerebrovasculares, nas cinco regiões do Brasil, no período de 1981 a 2001. Arq Bras Cardiol. 2006; 87: 735-40.

68. Sistema Único de Saúde do Brasil. Database. (visitado em 13 de Jan de 2016). Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>
69. Pereira DAG, Vieira DSR, Samora GAR, Lopes FL, Alencar MCN, Lage SM, et al. Reprodutibilidade da determinação do limiar anaeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94(6): 771-8.
70. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982; 65(6): 1213-23.
71. Amann M, Subudhi AW, Walker J, Eisenman P, Shultz B, Foster C. An evaluation of the predictive validity and reliability of ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(10): 1716-22.
72. Gaskill SE, Ruby BC, Walker AJ, Sanchez OA, Serfass RC, Leon AS. Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33(11): 1841-8.
73. Parthenakis FI, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, Skolidis EI, Mezilis NE, Simantirakis EN, et al. Left ventricular diastolic filling pattern predicts cardiopulmonary determinants of functional capacity in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2000; 140(2): 338-44.
74. Smart N, Haluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: Role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J.* 2005; 149(1): 152-8.
75. Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM, Dinh H, Franciosa JA. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol.* 1984; 54(6): 596-9.
76. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25(5): 1143-53.
77. Nunes MCP, Beloti FR, Lima MMO, Barbosa MM, Filho MMP, Barros MVL, et al. Functional capacity and right ventricular function in patients with Chagas heart disease. *Eur J Echocardiogr.* 2010; 11(7): 590-5.
78. Franciosa J, Park M, Levine T. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol.* 1981; 47(1): 33-9.

- 79.** Rocha MOC, Correia PC, Barros MVL, Torres RM, Ribeiro ALP, Teixeira MM. Cardiovascular function in elderly patients with chronic chagasic cardiopathy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36(5): 545-50.
- 80.** Montes de Oca M, Torres SH, Loyo JG, Vazquez F, Hernández N, Anchustegui B, et al. Exercise performance and skeletal muscles in patients with advanced Chagas disease. *Chest,* 2004; 125(4): 1306-14.
- 81.** Pedrosa RC, Melo MFV, Saad EA. Limiar anaeróbio detectado pela “análise da curva-V” na cardiopatia chagásica crônica. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997; 30(2): 129-38.
- 82.** Fialho PH, Tura BR, Souza AS, Oliveira CR, Soares CCS, Oliveira JR, et al. Effects of an exercise program on the functional capacity of patients with chronic Chagas` heart disease, evaluated by cardiopulmonar testing. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45(2): 220-224.
- 83.** Mady C, Yazbek PJ, Barreto ACP, Saraiva JF, Vianna CB, Serro-Azul LG, et al. Estudo da capacidade Funcional Máxima pela Ergoespirometria em Pacientes portadores da Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 1986; 47(3): 201-5.
- 84.** Mady C, Cardoso RHA, Pereira-Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90(6): 3098-102.
- 85.** Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Salemi VMC, Silva PRS, Cardoso RHA, et al. Capacidade Funcional Máxima e Função Diastólica em Portadores de Cardiomiopatia Chagásica sem Insuficiência Cardíaca Congestiva. *Arq Bras Cardiol,* 1997; 69(4): 237-41.
- 86.** Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Salemi VMC, Frimm CC. Maximal Functional Capacity in Patients With Chagas' Cardiomyopathy Without Congestive Heart Failure. *J Card Fail.* 2000; 6(3): 220-4.
- 87.** Myers J, Ashley E. Dangerous curves. A perspective on exercise, lactate, and the anaerobic threshold. *Chest.* 1997; 111(3): 787-95.
- 88.** Casillas JM, Gremeaux V, Damak S, Feki A, Pérennou D. Exercise training for patients with cardiovascular disease. *Ann Réadapt Med Phys,* 2007; 50(6): 403-18.
- 89.** Crimi E, Ignarro LJ, Cacciatore F, Napoli C. Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2009; 6(4): 292-300.

90. Brum PC, Forjaz CLM, Tinucci T, Negrão CE. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Rev paul Educ Fís.* 2004; 18: 21-31.
91. Lima MMO, Rocha MOC, Nunes MCP, Souza L, Costa HS, Alencar MCN, et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(8): 866-73.
92. Bocchi EA. Exercise training in Chagas' cardiomyopathy: trials are welcome for this neglected heart disease. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(8): 782-4.
93. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002; 346: 793-801.
94. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(16): e147-e239.
95. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(1 Suppl 1): 3-70.

ANEXO – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/UFRJ.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ))



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da função do pulmão em pacientes com doença de Chagas crônica.

Pesquisador: Roberto Ribeiro da Silva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 40274214.0.0000.5257

Instituição Proponente: Instituto do Coração Edson Saad/UFRJ

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.217.384

Apresentação do Projeto:

Protocolo 315-14. Emenda recebida em 14.8.2015.

INTRODUÇÃO:

Estudos existentes de mecanismos sobre a intolerância aos esforços (alterações funcionais respiratórias) presentes na doença de Chagas na fase crônica, mesmo no seu estágio evolutivo inicial, têm centrado no grau de comprometimento cardíaco e nas alterações do sistema nervoso autônomo. Não obstante, variáveis pulmonares não foram analisadas isoladamente ou em conjunto com as variáveis cardíacas de relevância clínica já estabelecida. Há evidências crescentes de comprometimento de diversos órgãos além do coração na doença de Chagas. O pulmão é um dos órgãos cujo comprometimento anatômico gera controvérsias. Entretanto, sabe-se que manifestações pulmonares secundárias na doença de Chagas são comuns. Em relação aos poucos estudos de capacidade funcional na doença de Chagas, tem-se observado um comprometimento desta função desde as formas clínicas mais precoces da doença (forma indeterminada), bem como na cardiopatia assintomática ou na presença de insuficiência cardíaca, quando comparados aos indivíduos saudáveis. Alguns investigadores acham que as alterações funcionais brônquicas diretamente relacionadas a lesões anatômicas pulmonares no chagásico são muito pouco pronunciadas. Já outros mostram, em trabalhos de autópsia, dilatações da árvore traqueobrônquica em uma grande percentagem de pacientes. Segundo estes autores, tais dilatações foram atribuídas

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-48
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.217.304

Independente do comprometimento cardíaco, possibilitando, assim, uma abordagem pulmonar precoce. Permitirá identificar a utilidade da metodologia de avaliação proposta (Easy One™ Model 2001) para a população brasileira.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

HISTÓRICO DA APROVAÇÃO DO PROTOCOLO PELO CEP ATÉ OS DIAS ATUAIS:

1. Parecer consubstanciado do CEP, aprovado em 29/01/2015.

2. Emenda n. 01

O objetivo desta emenda é solicitar a autorização para a manipulação retrospectiva dos prontuários desses pacientes com o objetivo de correlacionar desfechos de mortalidade e morbidade ao longo dos anos de acompanhamento.

Neste sentido, foi inserido na nova versão do projeto o seguinte trecho: "2ª Etapa - Titagem dos pacientes atendidos no ambulatório de Doença de Chagas. Nesta fase, os dados pessoais, clínicos, funcionais e de mortalidade e/ou morbidade serão identificados e inseridos em planilhas de excel. Posteriormente, todos os dados identificados serão relacionados com a função pulmonar atual e entre si para avaliar a sensibilidade de cada um em discriminar desfechos de mortalidade e morbidade".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conferir item "Conclusões ou Pendências e Listas de Inadequações".

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos referentes a tais solicitações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP/HUCFF/UFRJ, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº. 466 de 2012 e na Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da referida alteração.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-48
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.217.304

Outros	Projeto Roberto - emenda.doc	14/08/2015 13:36:42		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BASICAS_571564 ET.pdf	14/08/2015 13:41:55		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 08 de Setembro de 2015

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-48
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-3480 Fax: (21)3938-3481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br