



**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 (ESCORE DE RASSI) EM UMA COORTE URBANA DO SEXO  
MASCULINO COM DOENÇA DE CHAGAS NA FASE CRÔNICA NA FORMA  
CARDÍACA.**

**RIO DE JANEIRO  
2016**

ROBERTO RIBEIRO DA SILVA

VALOR ADICIONAL DO LIMIAR ANAERÓBIO EM UM MODELO DE PREDIÇÃO DE MORTE GERAL (ESCORE DE RASSI) EM UMA COORTE URBANA DO SEXO MASCULINO 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, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa

Co-orientador: Prof. Dr. Michel Silva Reis

RIO DE JANEIRO

2016

**FICHA CATALOGRÁFICA**

ROBERTO RIBEIRO DA SILVA

VALOR ADICIONAL DO LIMIAR ANAERÓBIO EM UM MODELO DE PREDIÇÃO DE MORTE GERAL (ESCORE DE RASSI) EM UMA COORTE URBANA DO SEXO MASCULINO 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, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Cardiologia.

Aprovada em

---

Prof. Dr. Claudio Gil Soares de Araújo – UFRJ

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Flávia Mazzoli da Rocha – UFRJ

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Glaucia Maria Moraes de Oliveira – UFRJ

## DEDICATÓRIAS

## **AGRADECIMENTOS**

## RESUMO

### VALOR ADICIONAL DO LIMIAR ANAERÓBIO EM UM MODELO DE PREDIÇÃO DE MORTE GERAL (ESCORE DE RASSI) EM UMA COORTE URBANA DO SEXO MASCULINO COM DOENÇA DE CHAGAS NA FASE CRÔNICA NA FORMA CARDÍACA.

Roberto Ribeiro da Silva

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

Resumo da dissertação submetida ao Corpo Docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Cardiologia).

**Introdução:** no Brasil, a doença de Chagas ainda apresenta marcada importância epidemiológica, devido ao contingente de infectados com potencial para desenvolvimento de formas graves. O acometimento cardíaco é a manifestação clínica mais importante, já que até 30% dos pacientes infectados desenvolverão insuficiência cardíaca. A taxa de mortalidade entre pacientes com doença de Chagas cardíaca continua sendo elevada no Brasil, podendo variar de 1 a 10%. A caracterização clínica e funcional da disfunção cardíaca é um ponto crucial nessa doença. Em 2006, Rassi e cols. desenvolveram um escore para avaliação do risco de morte em pacientes com envolvimento cardíaco pela doença de Chagas que é bem utilizado no Brasil para predizer o risco de morte em 5 anos e 10 anos desses pacientes. Sabe-se que pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo têm o volume sistólico e débito cardíaco diminuídos e possuem uma oferta de O<sub>2</sub> inadequada aos músculos periféricos no exercício. Isso gera acidose metabólica que, instalada devido à disfunção muscular periférica, altera o bom funcionamento das contrações musculares, tendo relação com a fadiga muscular e intolerância ao exercício. O limiar anaeróbico (LA) é reconhecido como uma medida objetiva e direta que reflete variações no metabolismo dos músculos esqueléticos no exercício. Seu valor prognóstico nas cardiopatias dilatadas de outras etiologias 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 homens com doença de Chagas crônica na forma cardíaca e determinar qual o percentual de acréscimo. **Métodos:** estudo retrospectivo, descritivo, observacional de coorte histórica por análise de prontuários, no qual foram analisados 150 prontuários de pacientes. Foram selecionados para a coorte os 45 que realizaram teste cardiopulmonar (TCP) entre 1996 e 1997, os quais tiveram o escore de Rassi aplicado retrospectivamente para a data da realização do TCP, 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)=0,7111, com

$R^2=0,2148618$ . Já instituindo o LA como variável independente, verificamos  $AUC=0,7061$ , com  $R^2=0,07858347$ . Quando definimos o escore de Rassi mais o LA como variáveis independentes, foi obtida uma  $AUC=0,8007$  e um  $R^2=0,2638474$ . E finalmente, definindo como variáveis independentes o escore de Rassi, o LA e a interação entre essas duas variáveis achamos uma  $AUC=0,7973$  e um  $R^2=0,2674754$ . **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 anaeróbio, cardiomiopatia chagásica, doenças negligenciadas, escore de Rassi

## ABSTRACT

### ADDITIONAL VALUE OF ANAEROBIC THRESHOLD IN A GENERAL DEATH PREDICTION MODEL (RASSI SCORE) ON A URBAN MALE COHORT WITH CHRONIC CHAGAS' HEART DISEASE.

Roberto Ribeiro da Silva

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

Abstract da dissertação submetida ao Corpo Docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Cardiologia).

**Background:** in Brazil, Chagas' disease still presents marked epidemiological importance due to the number of infected patients with potential to develop severe forms. Cardiac involvement is the most important clinical manifestation, since up to 30% of infected patients will develop heart failure. The mortality rate among patients with Chagas' heart disease remains high in Brazil, ranging from 1 to 10%. Clinical and functional characterization of cardiac dysfunction is a crucial point in this disease. In 2006, Rassi et al. developed a scoring system for assessing the risk of death in patients with cardiac involvement by Chagas' disease which is used in Brazil to predict the risk of death at 5 years and 10 years of these patients. It is known that patients with left ventricular systolic dysfunction have decreased systolic volume and cardiac output and have an inadequate supply of oxygen to peripheral muscles in the exercise. This generates metabolic acidosis that is installed due to peripheral muscle dysfunction and alters the proper functioning of muscle contractions, being related to muscle fatigue and exercise intolerance. 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 dilated heart disease of other etiologies 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 men with chronic Chagas' heart disease and determine what percentage increase.

**Methods:** A retrospective, descriptive and observational historical cohort research by review of medical records, which analyzed 150 medical records of patients. Were selected for cohort 45 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)=0.7111, with  $R^2=0.2148618$ . Already instituting the AT as an independent variable, we found AUC=0.7061, with  $R^2=0.07858347$ . When we define the Rassi score and AT as independent variables,

it was obtained an  $AUC=0.8007$  and  $R^2=0.2638474$ . And finally, defining as independent variables Rassi score, AT and the interaction between these two variables we found an  $AUC=0.7973$  and  $R^2=0.2674754$ . **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. Indicações para o TCP.	9
Figura 2. Determinação dos limiares metabólicos pelo método visual gráfico	11
Figura 3. Curva ROC 1	25
Figura 4. Curva ROC 2	25
Figura 5. Curva ROC 3	26
Figura 6. Curva ROC 4	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. 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 mellitus
- DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica
- DR – doença renal
- ECG – eletrocardiograma
- Eco 2D – ecocardiograma bidimensional
- ELISA – EnzymeLinkedImmunoSorbentAssay
- HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
- IECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina
- IFI – Imunofluorescência Indireta
- LA – limiar anaeróbio
- NYHA – New York Heart Association
- O<sub>2</sub> – Oxigênio
- PETCO<sub>2</sub> – pressão expirada de gás carbônico
- PETO<sub>2</sub> – pressão expirada de oxigênio
- TCP – teste cardiopulmonar
- TVNS – taquicardia ventricular não sustentada
- VE – ventrículo esquerdo
- V<sub>e</sub> – ventilação
- VO<sub>2</sub> – consumo de oxigênio
- V<sub>e</sub>/VO<sub>2</sub> – equivalente ventilatório de oxigênio
- V<sub>e</sub>/VCO<sub>2</sub> – 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 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.....	20
5.14 Considerações éticas.....	22

5.15 Análise estatística.....	22
6. RESULTADOS.....	23
7. DISCUSSÃO.....	28
7.1 Implicações Clínicas.....	31
8. CONCLUSÃO.....	32
9. LIMITAÇÕES.....	33
REFERÊNCIAS.....	34
ANEXO.....	41

## 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 1.1156.821 pessoas acometidas sendo 1/3 na forma cardíaca<sup>1</sup>. O acometimento cardíaco é a manifestação clínica mais importante, já que até 10% dos mesmos desenvolverão insuficiência cardíaca<sup>2</sup>. 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 infectada brasileira com manifestação cardíaca é estimada como da ordem de 4%<sup>3</sup> podendo variar de 1 a 10%<sup>2</sup>.

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 marcadores de risco de morte<sup>4</sup>.

Ultimamente, diversos outros fatores prognósticos vêm sendo estudados, buscando identificar indivíduos que poderiam se beneficiar de uma terapêutica mais agressiva, incluindo o transplante cardíaco<sup>5-8</sup>.

Em 2006, Rassi e cols<sup>9</sup>. desenvolveram um escore para avaliação do risco de morte em pacientes com envolvimento cardíaco pela doença de Chagas. Atualmente, esse escore é amplamente 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 em revisão sistemática<sup>10</sup>, aponta principalmente a disfunção ventricular esquerda e taquicardia ventricular não sustentada 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 cardíaco<sup>4</sup> e nas alterações do sistema nervoso autônomo<sup>11,12</sup>.

Entretanto, sabe-se que pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, quando comparados a indivíduos sem disfunção ventricular, têm o volume sistólico e débito cardíaco diminuídos, e, em consequência, possuem uma oferta de oxigênio ( $O_2$ ) inadequada aos músculos periféricos durante o exercício. Isso gera também deficiência na remoção do lactato produzido durante o exercício, levando a acidose metabólica e desequilibrando o pH sanguíneo. Essa acidose instalada, devido à disfunção muscular periférica, altera o bom funcionamento das contrações musculares, tendo relação com a fadiga muscular<sup>13</sup> e, conseqüentemente, com a intolerância ao exercício.

Sabe-se que a determinação da capacidade funcional, através do teste cardiopulmonar (TCP), nos dá informações precisas da capacidade de transporte e utilização do oxigênio, isto é, da capacidade funcional dos pulmões e do sistema cardiovascular, muscular e metabólico, combinados<sup>14</sup>.

O limiar anaeróbico (LA) é reconhecido como uma medida objetiva e direta que reflete variações no metabolismo dos músculos esqueléticos no exercício. Já foi comprovado que o LA dos pacientes em fase inicial da cardiopatia é superior ao dos grupos em fase avançada de cardiopatia e apresenta uma redução progressiva que acompanha a perda do rendimento cardíaco-hemodinâmico<sup>15,16</sup>.

O valor prognóstico do LA nas cardiopatias de outras etiologias está bem estabelecido e confere um risco adicional a outras variáveis de risco sabidamente conhecidas. 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. Porém, o valor adicional que o LA pode 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 homens com doença de Chagas crônica na forma cardíaca?

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas. Ele descreveu um novo patógeno, o *Trypanosoma cruzi*, um protozoário que era 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 infectadas<sup>17</sup>.

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<sup>17,18</sup>.

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 países<sup>18</sup>.

É fato que houve 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<sup>17,19</sup>. Entretanto, a doença de Chagas segue como a terceira maior doença tropical<sup>17</sup>.

Apesar da considerável redução da transmissão, no Brasil essa doença ainda possui grande importância epidemiológica, pois ainda 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<sup>20,21</sup>.

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”<sup>22,23</sup>.

Outras formas de transmissão dessa doença incluem: 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; 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 saudáveis; transmissão oral, ocorre pela ingestão de alimentos contaminados com parasitas provenientes de triatomíneos infectados ou, ocasionalmente, por secreções das glândulas de cheiro de marsupiais; 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 laboratório<sup>22-24</sup>.

O período de incubação após a infecção é de uma a duas semanas e após esse tempo se dá início à fase aguda da doença de Chagas<sup>25</sup>. Já nos casos de infecção por transplantes ou transfusional, esse período pode durar até 4 meses<sup>26</sup>. 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 são assintomáticos<sup>27,28</sup>. O diagnóstico definitivo geralmente é realizado por sorologia sanguínea positiva para *Trypanosoma cruzi* em dois diferentes testes sorológicos<sup>29-31</sup>.

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<sup>1-3,17,18,32-35</sup>.

A forma cardíaca da doença de Chagas crônica é a manifestação clínica mais importante e apresenta-se como três principais síndromes que podem coexistir no mesmo paciente: arritmia, insuficiência cardíaca e tromboembolismo (sistêmico e pulmonar)<sup>3,17</sup>. A presença dessa forma da doença mantém elevada a taxa de mortalidade (cerca de 1% a 10%) entre os chagásicos no Brasil<sup>2,3</sup>.

## 2.2 Escore de Rassi

Desenvolvido em 2006, pelo médico brasileiro Anis Rassi Junior e colaboradores, esse escore tem o objetivo de avaliar e prever o risco de morte em cardiopatas com doença de Chagas crônica<sup>9</sup>.

O escore de Rassi foi derivado a partir da combinação de preditores independentes de morte e foi validado em duas coortes externas<sup>9,36</sup>. 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 regressão<sup>9</sup>, conforme as tabelas 1 e 2.

Tabela 2: Escore de Rassi com suas variáveis independentes de mortalidade na cardiopatia chagásica crônica e seus valores ponderais.

<b>Fator de Risco</b>	<b>Pontos</b>
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.)

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

<b>Total de pontos</b>	<b>Mortalidade total</b>		<b>Risco</b>
	<b>5 anos</b>	<b>10 anos</b>	
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.

Posteriormente, o mesmo autor do escore, numa revisão sistemática<sup>6</sup> aponta principalmente a disfunção ventricular esquerda e taquicardia ventricular não sustentada (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<sup>10,37</sup>.

Entretanto, o estudo no qual foi proposto o escore apresenta vários questionamentos de natureza metodológica, a saber: 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); 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); não foi observada interação entre as variáveis respostas; subutilizou informações prognósticas, pois não estratificou os diferentes graus de disfunção sistólica. Isto ficou mais claro quando os mesmos autores fizeram aquela revisão sistemática<sup>10</sup> objetivando prognóstico onde mostraram que a disfunção ventricular e a presença de TVNS tiveram maior peso.

Em nova pesquisa<sup>19</sup>, 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<sup>17,19</sup>.

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<sup>10,17,19</sup>, 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 <sup>a</sup>	presente	presente	IECA, espironolactona, amiodarona, diuréticos, digitálicos, beta-bloqueador <sup>b</sup> transplante cardíaco <sup>c</sup> , CDI?
Alto	ausente	presente	presente	IECA, amiodarona, diuréticos <sup>c</sup> , beta-bloqueador <sup>b</sup> CDI?
Intermediário	ausente	presente	ausente	IECA, beta-bloqueador, diuréticos <sup>c</sup> , amiodarona <sup>c</sup> , 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.

<sup>a</sup> 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, <sup>b</sup> Se tolerado clinicamente, <sup>c</sup> Para pacientes selecionados.

Adaptado de Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JÁ. Chagas disease. Lancet, 2015. pp 45-71.

Não obstante, os autores também não incluíram variáveis que quantificam e analisam a capacidade funcional, particularmente o LA, informação que está relacionada com a instalação de fadiga 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 e limiar anaeróbio**

Pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, quando comparados a indivíduos normais, têm o volume sistólico e débito cardíaco diminuídos e, em consequência, têm uma oferta de O<sub>2</sub> inadequada aos músculos durante o exercício. O suprimento inadequado de O<sub>2</sub> durante o exercício promove um desequilíbrio precoce entre a produção e a remoção de lactato, que acarreta a instalação de acidose metabólica e, conseqüentemente, um desequilíbrio no pH. Estudos indicam que a acidose celular, que é gerada em decorrência da disfunção muscular periférica, interfere nas contrações musculares, estando relacionada com a instalação da fadiga<sup>13,38,39</sup>, e, desta forma, está envolvida com a intolerância dos pacientes ao exercício. Portanto, a quantificação e análise da capacidade funcional geram informações precisas da capacidade de transporte e utilização do oxigênio<sup>14,38,40</sup>.

O TCP, 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<sup>39-41</sup>.

A grande utilidade do TCP 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 oxigênio e o LA ventilatório em níveis de exercício físico submáximo ou máximo<sup>14, 39-41</sup>.

Esse método pode ser utilizado para esclarecimento das razões de limitação ao exercício não diagnosticadas pelos exames convencionais. Neste sentido, o TCP 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<sup>39-41</sup>, como pode ser visto na figura 1.

---

***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 vascular pulmonar
- .Avaliação funcional ou prognóstica fibrose cística
- .Avaliação do broncoespasmo induzido pelo exercício
- .Reabilitação pulmonar

***Avaliação pré-cirúrgica***

- .Resecção pulmonar
  - .Cirurgia abdominal
- 

Figura 1: Indicações para o TCP. Adaptado de American Thoracic Society, 2001.

Desde a sua descrição original por Wasserman<sup>42</sup>, 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 da troca gasosa durante o TCP.

O LA é na prática o limite entre a fase de exercício predominantemente aeróbica e a fase anaeróbica, em que inicia a acidose metabólica compensada pelo aumento na ventilação. Caracteriza-se pela perda da linearidade entre a ventilação ( $V_e$ ) e o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ). 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 ( $V_e/VCO_2$ )<sup>40,41</sup>.

Pode ser expresso graficamente como o valor de  $VO_2$  em que a taxa de troca respiratória ( $R=VCO_2/VO_2$ ) é igual ou maior que 1,0 e continua aumentando nos ciclos respiratórios subsequentes. Além disso, observa-se um aumento progressivo da pressão expirada de oxigênio ( $PETO_2$ ). 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  $V_e/VO_2$  começa a aumentar sem aumento em conjunto do  $V_e/VCO_2$ , sendo estes 2 últimos métodos considerados os padrões-ouro para determinação do LA, devendo estes sempre serem comparados àquele observado pela análise visual<sup>14, 39-41</sup>.

Além disso, o LA é considerado como marcador potencial da capacidade funcional, assemelha-se às atividades habituais do indivíduo, depende unicamente de uma reação química de tamponamento pelo bicarbonato, não depende da cooperação do indivíduo, não é analisador dependente.

De fato, nos últimos 20 anos uma grande quantidade de estudos clínicos e experimentais foi publicada envolvendo tanto o próprio LA quanto outros parâmetros respiratórios, relacionando-os no diagnóstico de insuficiência cardíaca<sup>43</sup>, na avaliação para transplante cardíaco<sup>44</sup>, para quantificação objetiva dos sintomas de insuficiência cardíaca<sup>45</sup>, na avaliação prognóstica do paciente com insuficiência cardíaca<sup>46</sup> e na avaliação do sucesso terapêutico em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>47</sup>.

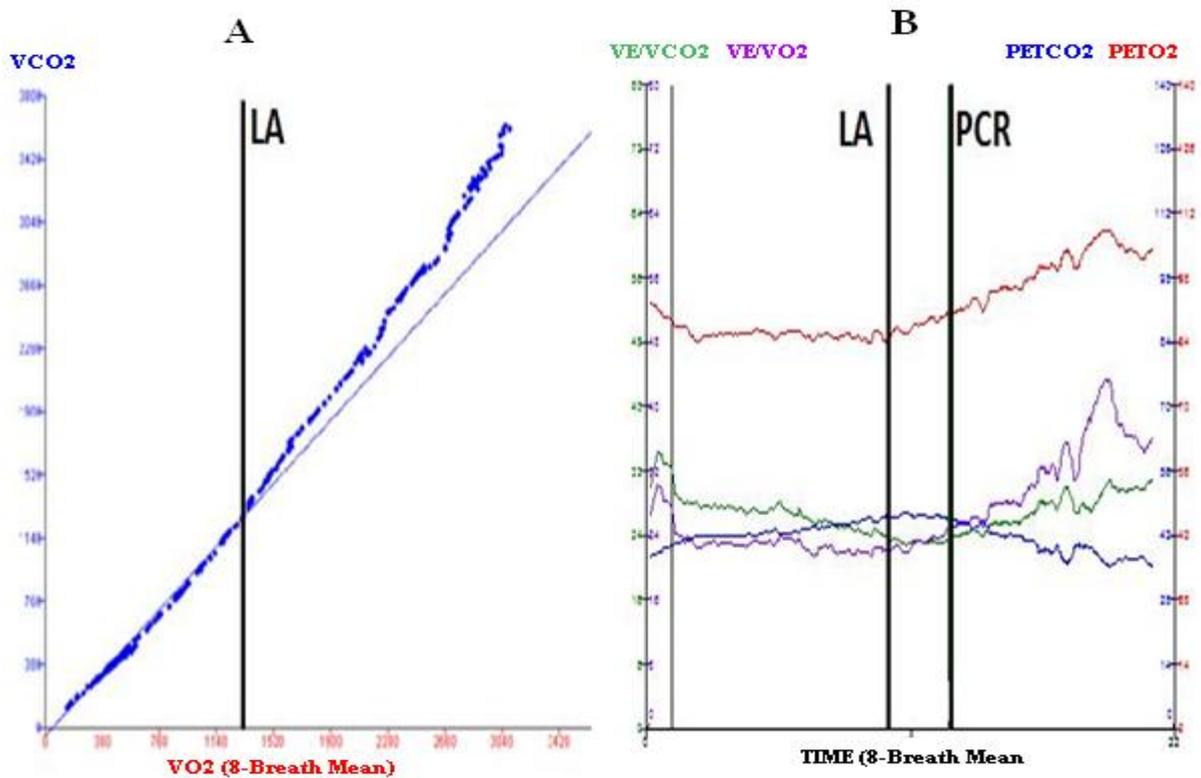


Figura 2: Determinação dos limiares metabólicos pelo método visual gráfico: (A) V-slope.  $VO_2$ : consumo de oxigênio,  $VCO_2$ : produção de gás carbônico; (B) Variáveis  $V_e/VO_2$  (equivalente ventilatório de oxigênio),  $V_e/VCO_2$  (equivalente ventilatório de gás carbônico),  $PETO_2$  (pressão expirada de oxigênio) e  $PETCO_2$  (pressão expirada de gás carbônico) plotadas em função do tempo utilizadas. (Adaptado de Reis MS, e cols. Teste Cardiopulmonar. Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Departamento de Fisioterapia. 2015)

### **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 homens com doença de Chagas crônica na forma cardíaca.

#### **3.2 Objetivo específico**

Determinar o percentual de acréscimo que o limiar anaeróbio, quando associado ao escore de Rassi, traz à predição de morte geral em homens 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<sup>1-3,20-24</sup>. Apresenta taxa de mortalidade ainda elevada, principalmente em pacientes acometidos com a forma cardíaca na fase crônica da doença<sup>2,3,20,23,27</sup>.

O escore de Rassi foi desenvolvido com o objetivo de avaliar e prever o risco de morte de pacientes cardiopatas com doença de Chagas crônica<sup>9</sup>, sendo largamente utilizado no Brasil. E mais, toda a estratificação de risco e a terapêutica medicamentosa utilizada no tratamento desses pacientes baseia-se nesse escore e em seus 4 principais fatores de risco<sup>10,17,19,37</sup>.

Não obstante, é consenso que pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo possuem oferta de O<sub>2</sub> 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 muscular<sup>13</sup> e, assim, com a intolerância ao exercício físico e atividades diárias.

O LA, obtido no TCP, 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<sup>14,38-41</sup>. Seu valor prognóstico já foi bem estudado em cardiopatias de outras etiologias.

No escore de Rassi não foram incluídas variáveis que avaliem de forma direta e objetiva essa capacidade funcional e atividade física 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 conhecidos<sup>4</sup>.

Portanto, a literatura é bastante incipiente neste assunto que pode trazer novos rumos para o tratamento dessa doença tão prevalente em nosso país.

## **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 na 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<sup>a</sup> Rozangela Coury Pedrosa.

A pesquisa foi desenvolvida 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.

Serão analisados os prontuários de pacientes com evidências de cardiopatia deste ambulatório de 1992 ao final de 1999 que realizaram TCP, sendo acompanhados até setembro de 2015.

### **5.2 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, observacional de coorte histórica por análise 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

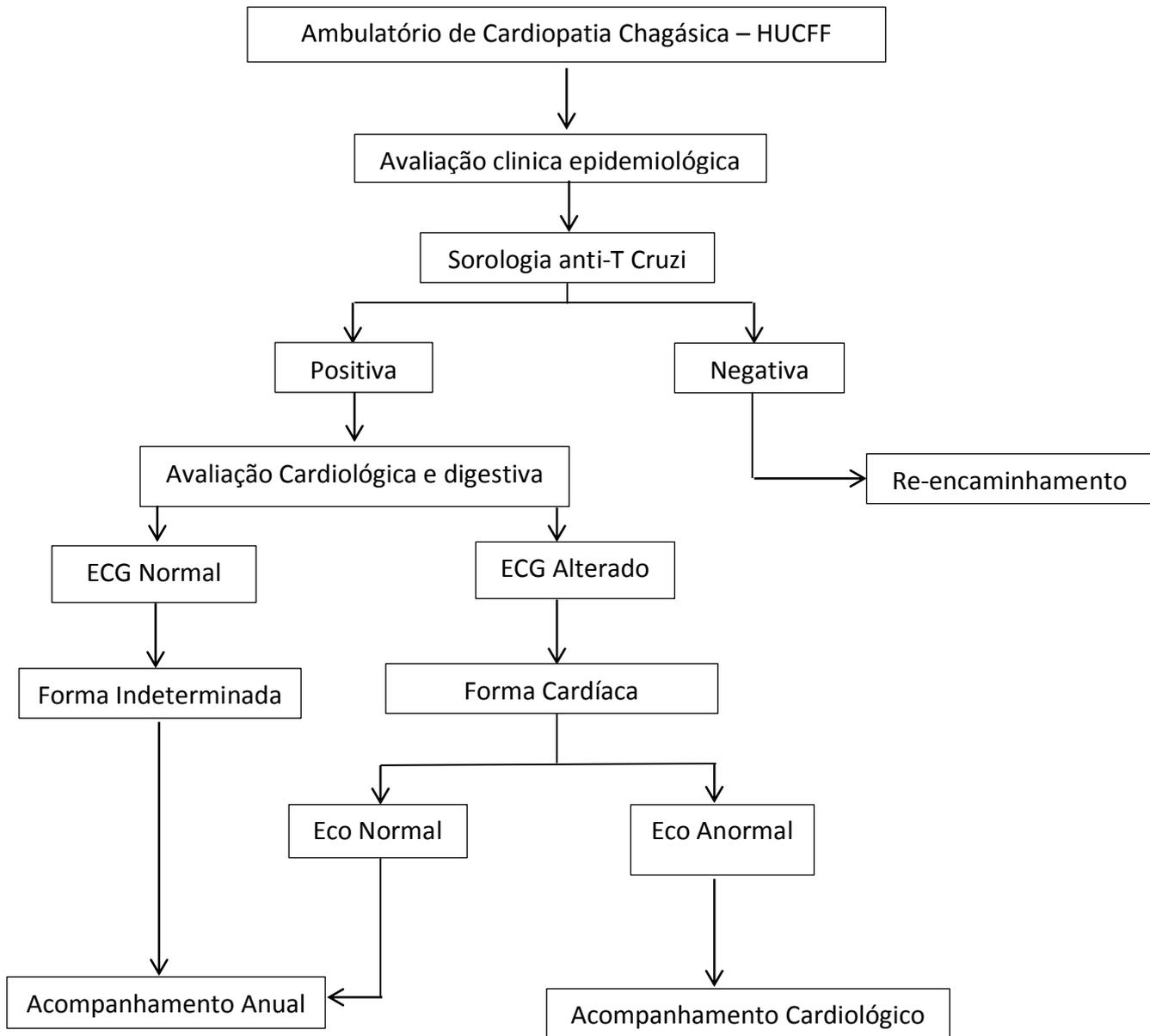
Foram incluídos no estudo os pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas (2 diferentes testes sorológicos com reação positiva para o *Trypanosoma cruzi*), afastados da zona endêmica há mais de 20 anos, com idade superior a 20 anos, que estejam em acompanhamento ativo e regular, com diagnóstico etiológico de doença de Chagas com evidências de cardiopatia, que tivessem eletrocardiograma de repouso nas 12 derivações, ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler, Holter de 24hs realizados com diferença de até 6 meses entre os mesmos, no período compreendido entre os meses de Janeiro de 1991 e Dezembro de 1999. O Teste de Esforço em esteira com análise de troca gasosa 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 TCP;
- Tratamento prévio especificamente 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, insuficiência cardíaca refrataria ou disfunção tireoideana em qualquer estágio;
- História prévia de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes mellitus (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 e neuropatias;
- 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 abaixo:



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 Rassi<sup>9</sup>, 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 na data da realização do teste de esforço com análise de troca gasosa

## **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 estudos<sup>48</sup>.

## **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)**

Eletrocardiograma 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 eletrocardiograma.

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 2005<sup>49</sup>.

### **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.

### **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 ventrículo esquerdo foi avaliada de forma objetiva ao modo M através do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teicholz e Kreulene<sup>50</sup>. Devido o caráter frequentemente segmentar da cardiopatia chagásica crônica, a função sistólica global do ventrículo esquerdo também foi avaliada ao bidimensional, de forma subjetiva, sendo classificada em normal, leve, moderada ou gravemente deprimida<sup>51</sup>. A presença de remodelação ventricular foi analisada pela medida dos diâmetros cavitários do ventrículo esquerdo, em sístole e diástole, conforme recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>52</sup>.

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 apresentaram déficit contrátil semelhante. Na análise segmentar foi adotado o modelo de 17 segmentos preconizado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia 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 intracardiácos ao Doppler foi realizado com a metodologia padrão recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>53</sup>.

### **5.13 Teste cardiopulmonar**

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

O TCP foi realizado em cicloergômetro de 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 com carga zero, 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, sendo utilizado o protocolo de Bruce modificado.

Consideraram-se para o estudo, apenas os TCP 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  $ml \cdot min^{-1}$  (STPD), sendo identificado através do momento em que o  $V_e/VO_2$  começava a aumentar sem concomitante aumento do  $V_e/VCO_2$  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. 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.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, baseado na análise 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**

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.

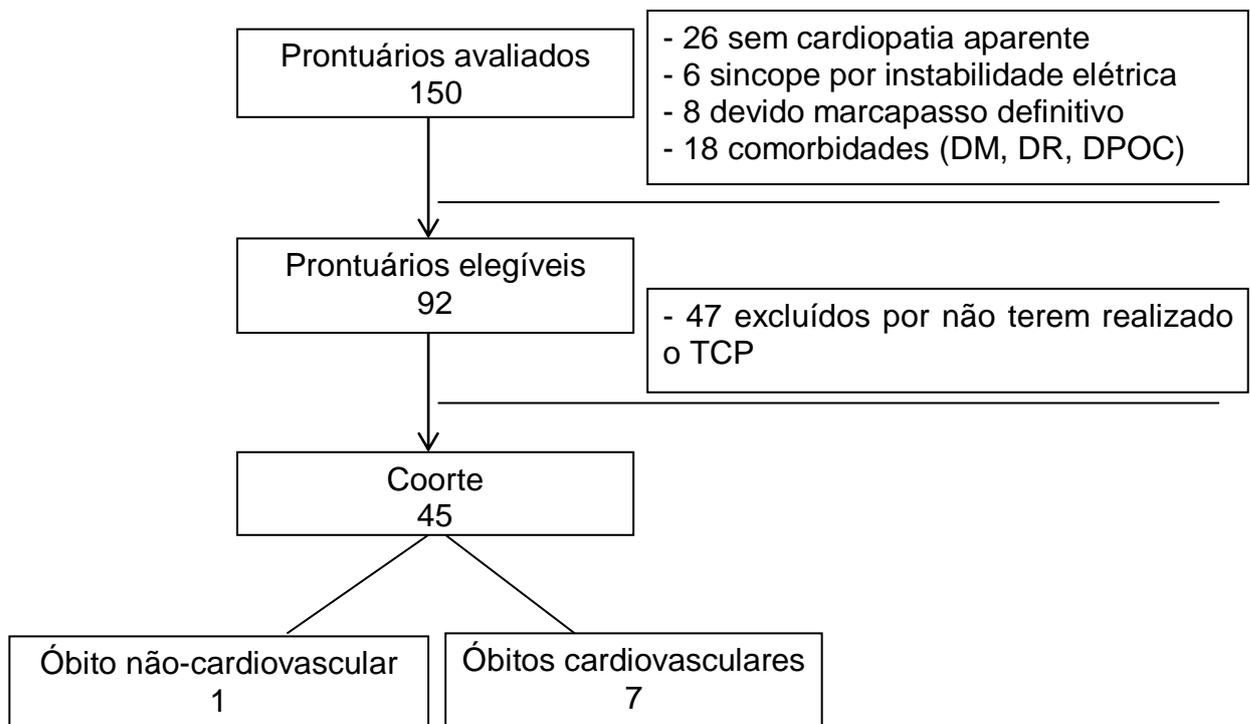
A análise dos dados, para detectar a associação entre as variáveis estudadas foi realizada através de um modelo de regressão logística.

Foi utilizado o software R versão 2.13.

## 6 RESULTADOS

De um total de 150 prontuários de pacientes com doença de Chagas analisados que se encontravam em acompanhamento ambulatorial no HUCFF, 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 TCP, constituindo a coorte do presente estudo.

A seguir, o fluxograma descreve 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 constituíram a coorte vieram a óbito até setembro de 2015, sendo que 7 deles (87,5% dos óbitos) por causas cardiovasculares. 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 1 a seguir apresenta os dados das características clínicas da população do estudo (com LA) e de outra população (sem LA) com 27 pacientes do mesmo ambulatório de cardiopatia chagásica que não realizaram TCP. Os pacientes sem LA foram mais velhos e em sua maioria do sexo feminino, sendo as demais características semelhantes, demonstrando uma atenuação do viés de seleção.

Tabela 4: 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 = 27)
<b>Idade</b> (média ± DP)	50.24 ± 10.79	69.48 ± 11.05
<b>IMC</b> (média ± DP)	22.24 ± 2.33	21.89 ± 3.63
<b>Rassi Pontos</b> (média ± DP)	3.96 ± 4.54	1.85 ± 1.61
<b>VO<sub>2</sub> no LA</b> (média ± DP)	1354,9 ± 523,0	–
<b>Rassi Escore</b>		
Baixo	39 (86.67%)	27 (100%)
Alto	6 (13.33%)	0 (0%)
<b>Gênero</b>		
Feminino	0 (0%)	24 (88.89%)
Masculino	45 (100%)	3 (11.11%)
<b>HAS</b>		
Não	45 (100%)	24 (88.89%)
Sim	0 (0%)	3 (11.11%)
<b>Insuficiência Cardíaca</b>		
Não	39 (86.67%)	27 (100%)
Sim	6 (13.33%)	0 (0%)

IMC: índice de massa corporal; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio (dado em mL.min.<sup>-1</sup>); LA: limiar anaeróbio.

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 0,7111, com R<sup>2</sup>=0,2148618, conforme ilustrado na figura que segue;

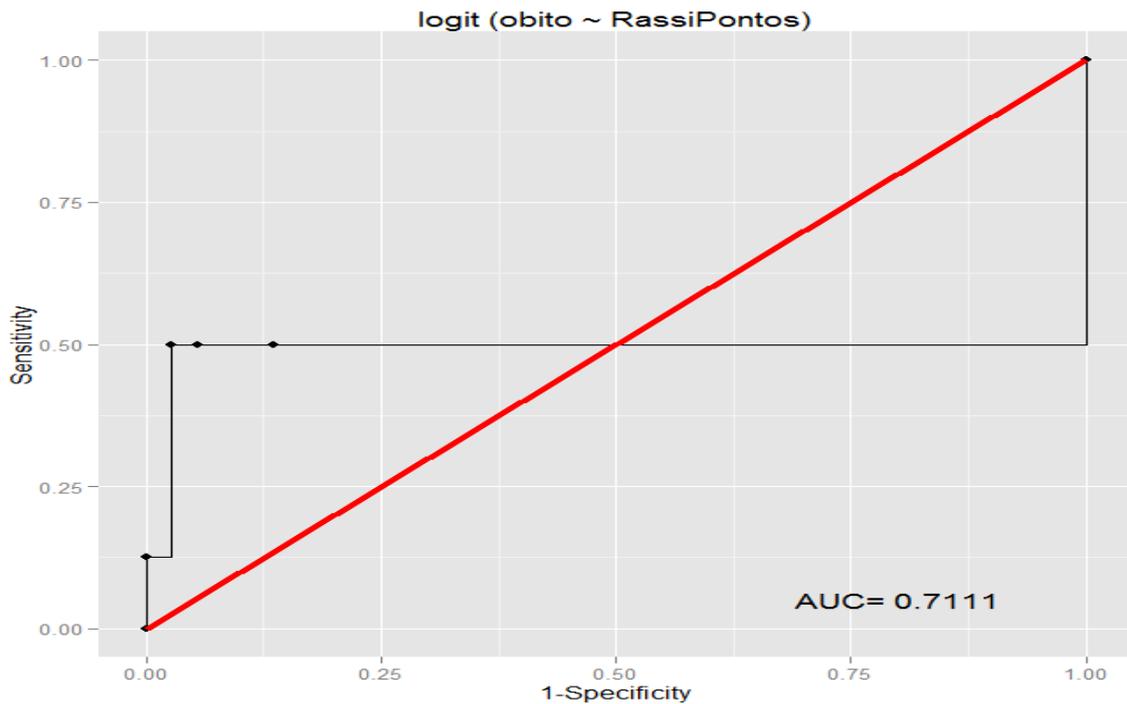


Figura 3: Curva ROC 1 – Desfecho: óbitos, Variável independente: escore de Rassi. n=45.  $R^2 = 0,2148618$ .

- Instituído o LA como variável independente, com o mesmo desfecho, óbitos, verificamos AUC de 0,7061, com  $R^2=0,07858347$ , conforme pode-se observar na próxima figura;

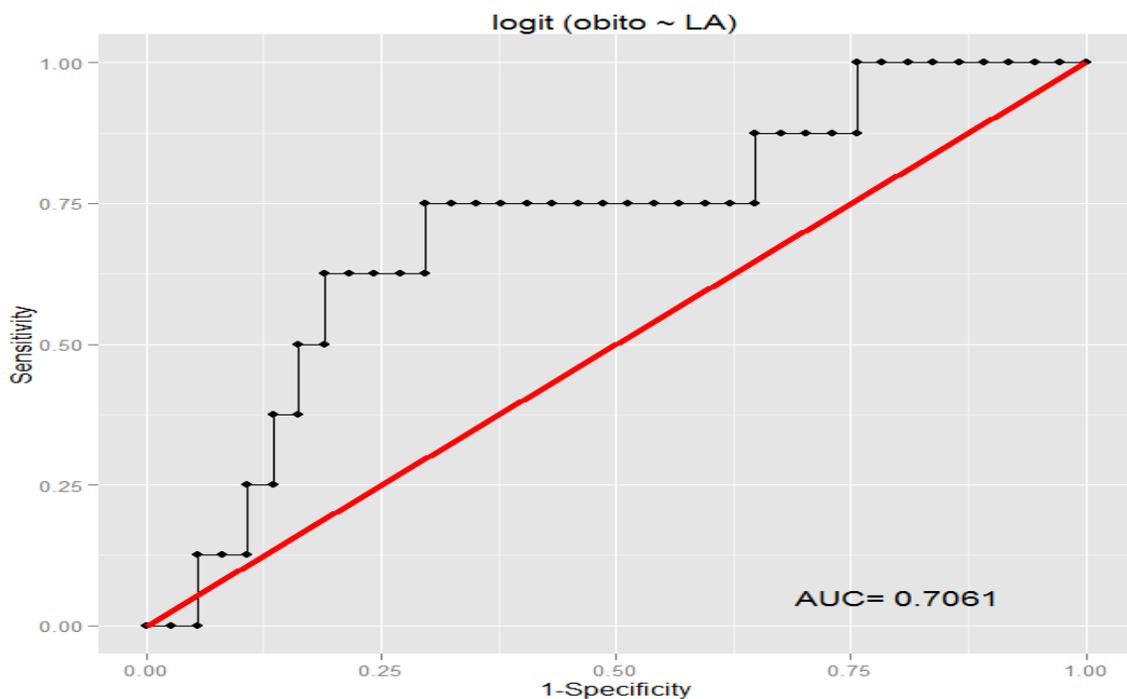


Figura 4: Curva ROC 2 – Desfecho: óbitos, Variável independente: LA. n=45.  $R^2=0,07858347$

- Já quando definimos o escore de Rassi mais o LA dos pacientes como variáveis independentes, mantendo óbito como desfecho, foi obtida uma AUC de 0,8007, ou seja, maior que as áreas das curvas obtidas quando se tinha apenas uma das duas variáveis sozinhas. Encontramos nessa associação também um  $R^2=0,2638474$ , sendo possível verificar na figura a seguir;

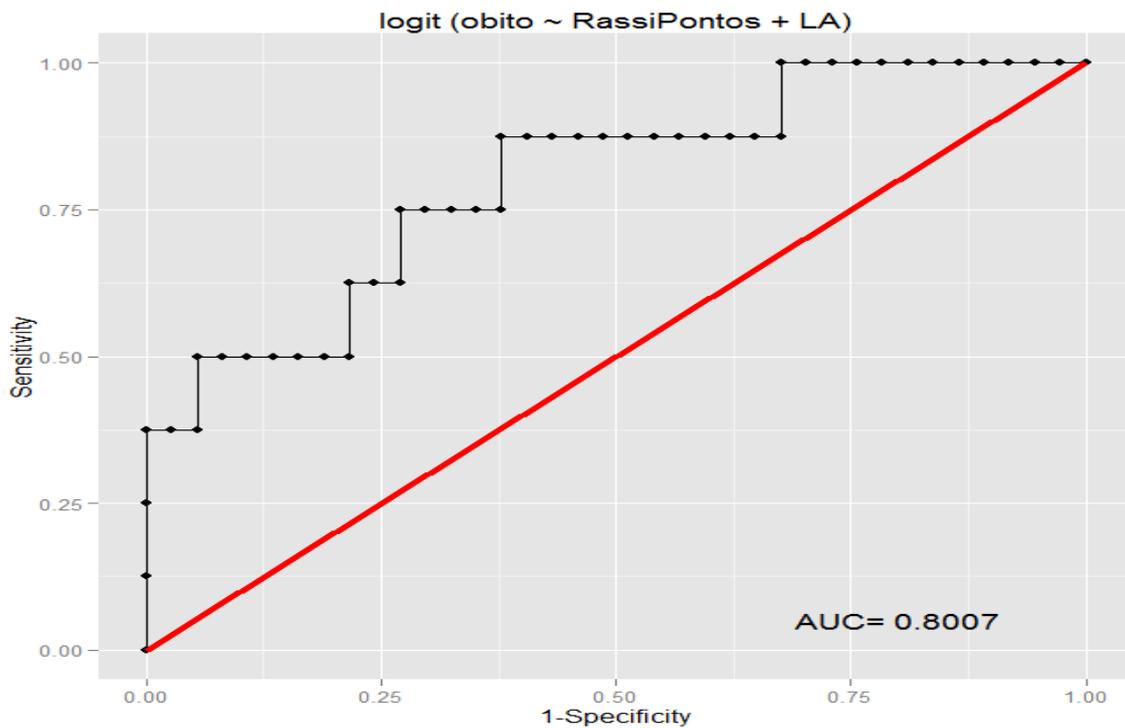


Figura 5: Curva ROC 3 – Desfecho: óbitos, Variáveis independentes: Escore de Rassi e LA. n=45.  $R^2=0.2638474$

- 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 0,7973, também maior que as áreas das curvas obtidas quando se definiu apenas uma das duas variáveis sozinhas. Nesse caso verificou-se um  $R^2=0.2674754$ , podendo ser conferido na figura que segue.

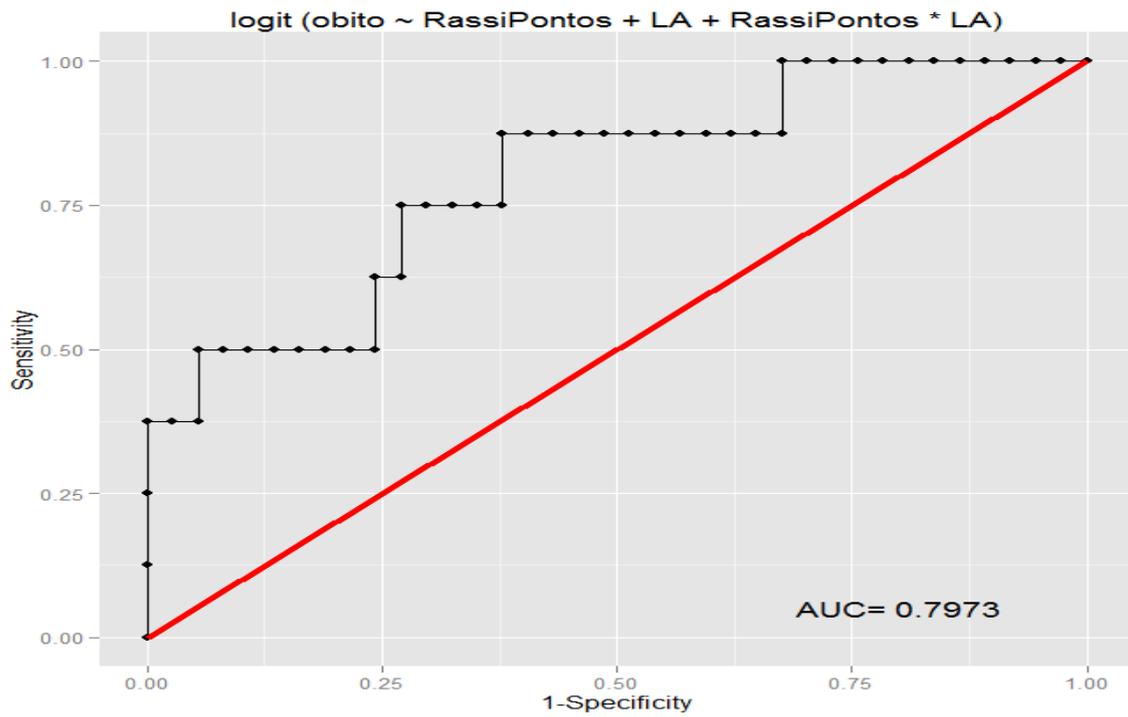


Figura 6: Curva ROC 4 – Desfecho: óbitos, Variável independente: Escore de Rassi + LA + interação.  $n=45$ .  $R^2=0.2674754$ .

## 7 DISCUSSÃO

A doença de Chagas é doença altamente prevalente<sup>1-3</sup>, sendo motivo de boa parcela do desenvolvimento de cardiopatias em nosso país<sup>20-24</sup>. Em 2006 Rassi e cols mostram em paciente cardiopata já estabelecido uma mortalidade em 10 anos de 30,7% e anual de 3,9%. Isto é 5,5 vezes maior que a mortalidade geral no Brasil por todas as causas. A maioria dos pacientes apresentou fração de ejeção (FEVE) preservada ou minimamente comprometida. Ao mesmo tempo, registros brasileiros recentes mostram que a expectativa de vida no cardiopata, independente da etiologia, em geral, está melhorando ao longo do tempo<sup>54</sup>. Mesmo assim, neste cenário epidemiológico, ainda hoje, a cardiopatia chagásica têm altas taxas de morte<sup>55</sup>.

De acordo com estatísticas não-oficiais, considerando-se que no Brasil exista cerca de um milhão de indivíduos chagásicos na forma cardíaca, e segundo cálculos de Rassi e cols, 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 desenvolveram<sup>9</sup> uma estratégia 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<sup>3,9,10,17</sup>. 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<sup>14,38-41</sup>, através do TCP, nos dá informações precisas da capacidade de transporte e utilização do oxigênio, isto é, da capacidade funcional dos pulmões e do sistema cardiovascular, muscular e metabólico combinados<sup>14</sup>, e que, além disso, no escore de Rassi não foram incluídas variáveis que pudessem analisar direta e 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%.

Portanto, além de concluir que o LA apresenta sim 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.

A doença de Chagas pode determinar alterações secundárias crônicas da capacidade funcional juntamente com o acometimento do sistema cardiovascular, causando desconforto aos pacientes<sup>31</sup>. 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 às quais o organismo está sujeito, 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 cardiovasculares

Portanto, 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 cardiovascular<sup>13</sup>. 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 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 insuficiência cardíaca, quando comparados aos indivíduos saudáveis<sup>15,16,56-63</sup>.

Outros trabalhos mostram os efeitos benéficos da prática de exercícios regulares em cardiopatas<sup>64,65</sup>, a qual gera adaptações metabólicas, cardiovasculares e ventilatórias, agudas e crônicas, em resposta às demandas fisiológicas aumentadas<sup>66</sup>, sendo consequência, também, do aumento na capacidade funcional devido a respostas centrais e periféricas<sup>65</sup>. Em recentes estudos<sup>59,67</sup>, 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 aeróbico, sem risco associado à mesma. Entretanto, há na literatura bem pouca evidência científica em relação aos benefícios trazidos por exercícios físicos em cardiopatas chagásicos, necessitando-se evidentemente de mais pesquisa em relação ao assunto<sup>68</sup>.

Alguns pesquisadores<sup>69</sup> 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 pessoas<sup>60</sup>.

Sabendo que o TCP tem seu papel bem definido na avaliação de prognóstico em pacientes com disfunção ventricular<sup>70,71</sup>, grupo no qual podemos incluir os cardiopatas chagásicos, parece-nos ser de grande importância o uso do LA, uma medida direta e objetiva da capacidade funcional na 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 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<sup>15,16,56-63</sup>. 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 anaerobiose exerce sobre todas as propriedades fisiológicas do coração cujas alterações constituem-se, em última instância, nas causas de alguns eventos cardíacos maiores<sup>38-41</sup>. Poucos dados semelhantes aos do presente estudo foram 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 pode indicar que intolerância ao exercício expressa pelo LA representa um marcador prognóstico em todas as fases da lesão cardíaca. 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 contribui ao escore de risco Rassi, 5% em relação à 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.

## 9 LIMITAÇÕES

- Devido à dificuldade de adaptação à máscara durante o Teste Cardiopulmonar, 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.

## REFERÊNCIAS

1. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of a 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, Nelson R, Coyle CM, Spray DC, Campos de Carvalho AC, Guan F, Prado CM, Lisanti MP, Weiss LM, Montgomery SP, Tanowitz HB. Chagas heart disease: report on recent developments. *Cardiol Rev*. 2012; 20:53–65
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; 108:305–312.
7. Rivera MT, de Souza AP, Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Gomes JAS, Rocha MOC, Correa-Oliveira R, Nève J, Vanderpas J, Araújo-Jorge TC. Progressive Chagas' cardiomyopathy is associated with low selenium levels. *Am J Trop Med Hyg*. 2002; 66:706–712.
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; 77:695–715.
9. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24;355(8):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(9):1101-8.

11. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86:975.
12. Lima MMO, Nunes MCP, Nascimento B, Costa HS, Souza LAP, Teixeira AL, Rocha MOC, Ribeiro ALP. Improvement of the functional capacity is associated with BDNF and autonomic modulation in Chagas disease. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): 2363-2366.
13. Wasserman K. Determinant and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation* 76: 29-39, 1987.
14. Neder JA e Nery LE. O teste de exercício cardiopulmonar. *Jornal de Pneumologia* 28(3): S166-206, 2003.
15. Oliveira FP, Pedrosa RC, Giannella-Neto A. Gas Exchange during exercise in different evaluative stage of the chronic chagasic cardiopathy. *Arq Bras Cardiol* 75: 490-98, 2000.
16. Oliveira FP, Pedrosa RC. Ventilatory response during exercise among chronic Chagas cardiopathy patients. *Sao Paulo Med J*, 2006 Sep 7;124(5):280-4.
17. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JÁ. Chagas disease. *Lancet*, 2015. pp 45-71.
18. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102(Suppl 1):75–85, 2007.
19. 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):152–158.
20. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009.
21. 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/>
22. 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>

23. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – 8. Ed. Ver. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
24. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. – Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/OPAS/OMS, 2009.
25. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med* 2015; 373:456.
26. 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; 48:1534.
27. Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil. Doença de Chagas Aguda. Nota Técnica, 9 de outubro de 2007. Brasília, Brasil, 2007.
28. Parada H, Carrasco HA, Añez N, et al. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol* 1997; 60:49.
29. Agência FIOCRUZ de Notícias. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Ministério da Saúde (Internet). Doença de Chagas, 2013. (visitado em 20 de Dez de 2015). Disponível em: <http://agencia.fiocruz.br/doenca-de-chagas>
30. 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.
31. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, Bocchi E.A, Almeida D.R., Fragata Filho A.A., Moreira M.C.V., Xavier S.S., Oliveira Junior W. A., Dias J.C.P, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96:434-442.
32. 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.
33. Bustamante JM, Rivarola HW, Fernández AR, Enders JE, Fretes R, Palma JA, Paglini-Oliva PA. Indeterminate Chagas' disease: *Trypanosoma cruzi* strain and re-infection are factors involved in the progression of cardiopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Apr;104(4):415-20.

34. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation* 2007; 115:1124.
35. 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 edn. Elsevier, Burlington, 2010. pp 709–741.
36. Rocha MO, Ribeiro AL. A risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 355:2488–2489 (letter).
37. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Maciel BC, Simoes MV, Schmidt A. Chagas heart disease. In: *Evidence-Based Cardiology*, 3rd ed, Yusuf S, Cairns J, Fallen EL, et al. (Eds), BMJ Books, 2010. pp 823–841.
38. Neder JA e Nery LE. *Fisiologia clínica do exercício: teoria e prática*. Artes médicas. 2003.
39. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sietsema KE, Sun XG, Whipp BJ. *Principle of exercise test and interpretation*. 5<sup>th</sup> edition, Philadelphia: Williams and Wilkins, 2011.
40. Stein R. Teste cardiopulmonar de exercício. *Revista de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul* 9: 1-4, 2006.
41. Reis MS, Quitério RJ. *Teste Cardiopulmonar*. Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Departamento de Fisioterapia. 2015.
42. Wasserman K, McIlroy MB, Detecting the Threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *American Journal of Cardiology*, 1964; 14: 844-852.
43. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonar exercise testing and its application. *Heart*, 2007. 93: 1285-92.
44. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J et al. Listing criteria for heart transplantation: guidelines for care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant*, 2006. 25: 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: 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: 1177-83.
47. Myers J. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev.*, 2008. 13: 61-8.
48. CNPq. Epidemiologia da doença de Chagas. Objetivos e metodologia dos estudos longitudinais. Brasília, 1974. Relatório Técnico no 1.
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 a synergy. *Am. J. Cardiol.* 1976. 37, 7–11.
51. Amico A F, et al. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am. Heart J.* 1989. 118, 1259–1265.
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, 1072–1083.
53. American Heart Association. American Heart Association Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. *Circulation* 1978. 105, 539–542.
54. Sistema Único de Saúde do Brasil. Database. (visitado em 13 de Jan de 2016). Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>
55. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol.* 2013;168:2375-80
56. Rocha MOC, Correia PC, Barros MVL, Torres RM, Ribeiro ALP, Teixeira MM. Cardiovascular function in elderly patients with chronic chagasic cardiopathy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2003; 36(5):545-500.
57. OCA MM, Torres SH, Loyo JG, Vazquez F, Hernández N, Anchustegui B, Puigbó JJ. Exercise performance and skeletal muscles in patients with advanced Chagas disease. *Chest*, 2004;125:1306-1314.

- 58.** Pedrosa RC, Melo MFV, Saad EA. Limiar anaeróbio detectado pela “análise da curva-V” na cardiopatia chagásica crônica. *Ver Soc Bras Med Trop.* 1997; 30(2):129-138
- 59.** Fialho PH, Tura BR, Souza AS, Oliveira CR, Soares CCS, Oliveira JR, Souza MV, Coelho MP, Souza FCC, Cunha AB, Kopiler DA. 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.
- 60.** Mady C, Yazbek PJ, Barreto ACP, Saraiva JF, Vianna CB, Serro-Azul LG, Bellotti G, Pileggi F. Estudo da capacidade Funcional Máxima pela Ergoespirometria em Pacientes portadores da Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol,* 1986;47(3):201-205.
- 61.** 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;90:3098-102.
- 62.** Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Salemi VMC, Silva PRS, Cardoso RHA, Ballas D. Capacidade Funcional Máxima e Função Diastólica em Portadores de Cardiomiopatia Chagásica sem Insuficiência Cardíaca Congestiva. *Arq Bras Cardiol,* 1997;69 (4):237-241.
- 63.** Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Salemi VMC, Frimm CC. Maximal Functional Capacity in Patients With Chagas' Cardiomyopathy Without Congestive Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure,* 2000;6 (3):220-224.
- 64.** Casillas JM, Gremeaux V, Damak S, Feki A, Pérennou D. Exercise training for patients with cardiovascular disease. *Ann Réadapt Med Phys,* 2007; 50(6):403-418.
- 65.** Crimi E, Ignarro LJ, Cacciatore F, Napoli C. Mechanisms by wich exercise training benefits patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2009; 6(4):292-300.
- 66.** Brum PC, Forjaz CLM, Tinucci T, Negrão CE. Acute and chronic adaptations of physical exercise on the cardiovascular system. *Fis I Act.* 2004; 18:21-31.
- 67.** Lima MMO, Rocha MOC, Nunes MCP, Souza L, Costa HS, Alencar MCN, Britto RR, Ribeiro ALP. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur Heart Fail,* 2010;12:866-73.

- 68.** Bocchi EA. Exercise training in Chagas' cardiomyopathy: trials are welcome for this neglected heart disease. *Eur Jour Heart Fail* 2010; 12(8):782-784.
- 69.** 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(11):793-801.
- 70.** Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 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.doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- 71.** 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