

SANDRO PINELLI FELICIONI

Teste de esforço e risco de morte em pacientes
com cardiomiopatia chagásica e disfunção ventricular esquerda

Trabalho apresentado ao Instituto
Dante Pazzanese de Cardiologia –
Entidade Associada da Universidade
de São Paulo, para a obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Medicina/Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

Orientador: Dr. Ari Timerman

São Paulo
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Felicioni, Sandro Pinelli

Teste de esforço e risco de morte em pacientes com cardiomiopatia
chagásica e disfunção ventricular esquerda / Sandro Pinelli Felicioni. – São
Paulo, 2022.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Dr. Ari Timerman

Descritores: 1. Teste de Esforço. 2. Doença de Chagas. 3. Cardiomiopatia
Chagásica. 4. Disfunção Ventricular Esquerda.

USP/IDPC/Biblioteca/116/22

Dedicatória

Aos meus pais, Alcindo e Aparecida, pelo carinho, afeto e dedicação que sempre me deram ao longo de suas vidas. Sua doação e força sempre me impulsionaram no caminho da busca pelo conhecimento.

À minha esposa Uelria e à minha enteada Leticia, sempre companheiras e que afetaram positivamente minha jornada.

Essa é uma das muitas conquistas ao lado delas.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Doutor Ari Timerman, meus mais sinceros agradecimentos. É muita honra tê-lo ao meu lado durante esse trabalho, por tudo que o senhor representa para o Instituto Dante Pazzanese e para a Ciência.

Aos Doutores Romeu Meneghelo e Abílio Fragata, pelas palavras de apoio e pelos preciosos comentários na revisão desse trabalho.

Ao Doutor Luiz Mastrocolla e à Doutora Edileide Barros, pelo grande auxílio nas fases iniciais dessa pesquisa.

À minha chefe, Doutora Rica Dodo Delmar Buchler, pela amizade, respeito e confiança ao longo dessa jornada. É um exemplo na condução do Serviço de Reabilitação, e que ainda participou na minha formação acadêmica e profissional.

Aos meus colegas de trabalho do Serviço de Reabilitação, sempre bem-humorados. É com prazer que trabalho ao lado de vocês e os tenho como verdadeiros amigos.

Às colaboradoras do Serviço de Reabilitação, com as quais sempre mantive um excelente convívio. Agradeço pelo empenho no preparo para os exames dos participantes dessa pesquisa.

Aos colaboradores do Ambulatório de Miocardiopatias, sempre muito prestativos e que colaboraram imensamente na fase de seleção dessa pesquisa.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela oportunidade no desenvolvimento desse trabalho e de crescimento profissional e científico.

À toda minha família, pelo apoio incondicional em todas as fases de minha vida.

E meus mais sinceros agradecimentos pela valiosa contribuição dos participantes da banca do exame de qualificação e da atual banca examinadora da defesa.

Epígrafe

"No jogo das Ciências, aquele que disser possuir
a verdade definitiva, que saia do jogo."
Karl Popper

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP - Parte IV (Vancouver). Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso. 3ª ed. (rev.) São Paulo: Sistema Integrado de Bibliotecas; 2016.

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
RESUMO	
ABSTRACT	
1 INTRODUÇÃO	18
1.1 O impacto social e econômico da doença de Chagas	18
1.1.1 A doença de Chagas na América Latina	18
1.1.1.1 A doença de Chagas no Brasil	18
1.1.2 A doença de Chagas no mundo	20
1.2 A cardiopatia chagásica crônica	21
1.3 Estimativa do risco de eventos na cardiopatia chagásica crônica	24
1.3.1 Dados da história clínica	25
1.3.2 Dados do eletrocardiograma	25
1.3.3 Radiografia de tórax	26
1.3.4 Dados do ecocardiograma	26
1.3.5 Marcadores de exames laboratoriais	26
1.3.6 Monitorização com Holter/24 horas	27
1.3.7 Variáveis do teste de esforço	27
1.3.8 Outros métodos complementares	28
1.4 Justificativa do presente estudo	28
1.5 Objetivo	28
2 MÉTODOS	29
2.1 Elegibilidade dos pacientes	29
2.1.1 Critérios de inclusão	29
2.1.2 Critérios de exclusão	30
2.2 Procedimentos e definições do protocolo de pesquisa	30
2.2.1 O teste de esforço e definição das variáveis estudadas	31
2.3 Estatística	34
2.3.1 Estimativa do tamanho amostral	34
2.3.2 Análise estatística	34
3 RESULTADOS	36
3.1 As arritmias apresentadas no teste de esforço	38
3.2 Comparação das variáveis estudadas entre os grupos de sobreviventes e não-sobreviventes	38
3.3 Causas de óbito no grupo estudado	40
3.4 Dados do seguimento dos casos e análise de sobrevivência	41
3.4.1 Análise da associação entre as variáveis estudadas e risco de óbito	42
4 DISCUSSÃO	45
4.1 Comparação entre os resultados apresentados e as informações obtidas com revisão de literatura	46
4.2 Vantagens do estudo	49
4.3 Limitações do estudo	49
5 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52
APÊNDICE	59

Lista de Siglas e Abreviaturas

AV	Atrioventricular
AVC	Acidente vascular cerebral
BRA	Bloqueador de receptor de angiotensina II
BRD	Bloqueio de ramo direito
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CDI	Cardiodesfibrilador implantado
DAC	Doença arterial coronária
DCE	Dispositivo cardíaco eletrônico
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DP	Desvio-padrão
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo com 95% de confiança
ms	milissegundo
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA	Pressão arterial
RFC	Recuperação da frequência cardíaca
SDNN	Desvio-padrão do intervalo R-R nas 24 horas
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
TE	Teste de esforço
TVNS	Taquicardia ventricular não-sustentada
TVS	Taquicardia ventricular sustentada
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VO2 máx	Consumo máximo de oxigênio

Lista de Tabelas

Tabela 1 Descrição das características do grupo estudado	37
Tabela 2 Comparação das variáveis entre sobreviventes e não-sobreviventes	39
Tabela 3 Causas de óbitos na coorte estudada	40
Tabela 4 Variáveis incluídas nas análises univariadas	43
Tabela 5 Análises univariadas	44
Tabela 6 Modelo de regressão multivariada de Cox	44

Lista de Figuras

Figura 1 Causas de óbitos na amostra estudada 41

Figura 2 Probabilidade de sobrevida acumulada para a 42
amostra total

RESUMO

Felicioni SP. Teste de esforço e risco de morte em pacientes com cardiomiopatia chagásica e disfunção ventricular esquerda [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo, 2022.

A doença de Chagas possui múltiplas apresentações, sendo que apenas 10% irão evoluir para disfunção ventricular esquerda (VE). O teste de esforço (TE) tem sido subutilizado como ferramenta prognóstica nessa doença. O objetivo desse trabalho é estudar todas as principais variáveis prognósticas do TE na cardiomiopatia chagásica com disfunção VE, usando como desfecho morte por todas as causas. Esse é um estudo de coorte prospectivo. O TE foi realizado com protocolo de Bruce modificado e recuperação passiva após esforço. As variáveis utilizadas do TE foram tempo de esforço, índice cronotrópico, recuperação da frequência cardíaca (RFC), recuperação da pressão arterial sistólica (PAS), comportamento da PAS no esforço e alterações eletrocardiográficas. Análise de regressão de Cox foi usada para determinar o risco de morte, ajustado para variáveis demográficas, fatores de risco cardiovasculares, medicamentos e fração de ejeção do VE. Um total de 46 pacientes foi elegível. A média de idade foi de 57,70 (DP 9,22) anos, 25 (54,3%) eram mulheres e 42 (91,3%) usavam betabloqueadores. Houve 14 (30,4%) óbitos durante o período total de seguimento de 68 meses. Apenas duas variáveis do TE mostraram associação independente com risco de óbito: tempo de esforço > 6,5 minutos (HR = 0,286; IC95% 0,086 - 0,952; p = 0,041) e RFC \geq 8 bpm (HR = 0,146; IC95% 0,036 - 0,585; p = 0,007). Em conclusão, o TE se mostrou ferramenta prognóstica útil na cardiomiopatia chagásica com disfunção VE através da análise do tempo de esforço e RFC.

Palavras-chave: teste de esforço; doença de Chagas; cardiomiopatia chagásica; disfunção ventricular esquerda.

ABSTRACT

Felicioni SP. Cardiac Stress Test and Risk of Death in Patients with Chagas Cardiomyopathy and Left Ventricular Dysfunction [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo, 2022.

Chagas disease has multiple presentations, and only 10% progress to left ventricular (LV) dysfunction. The cardiac stress test (CST) has been underutilized as a prognostic tool for this disease. The objective of this work was to study the main prognostic variables of CST in Chagas cardiomyopathy with LV dysfunction using all-cause death as the endpoint. This was a prospective cohort study. The CST was performed with the modified Bruce protocol and passive recovery after exertion. The variables analyzed in the CST were stress time, chronotropic index, heart rate recovery (HRR), systolic blood pressure (SBP) recovery, SBP curve on stress, and electrocardiographic changes. We used Cox regression analysis to determine the risk of death after adjusting for demographic variables, cardiovascular risk factors, medications, and LV ejection fraction. A total of 46 patients was eligible. The mean age was 57.70 (SD 9.22) years; 25 (54.3%) were women, and 42 (91.3%) were using beta-blockers. Fourteen (30.4%) deaths were recorded during the total follow-up period of 68 months. Only two variables of the CST were independently associated with the risk of death: time of exercise > 6.5 minutes (HR = 0.286; 95%CI 0.086–0.952; $p = 0.041$) and HRR ≥ 8 bpm (HR = 0.146; 95%CI 0.036–0.585; $p = 0.007$). In conclusion, CST can be a useful prognostic tool in Chagas cardiomyopathy with LV dysfunction in terms of stress time and HRR.

Keywords: cardiac stress test; Chagas disease; Chagas cardiomyopathy; left ventricular dysfunction

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma condição infecciosa cujo agente etiológico é o protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Considerada doença negligenciada pela Organização Mundial da Saúde, resulta em elevada carga de morbimortalidade nos países endêmicos.¹ A doença é limitada primariamente ao continente americano em virtude da distribuição de mais de 140 espécies do inseto vetor (*Triatominae*, *Hemiptera*, *Reduviidae*).² Assim sendo, é também denominada “tripanossomíase americana”.

Nas últimas décadas, em especial a partir dos anos de 1990, foram deflagradas importantes medidas intergovernamentais voltadas para a diminuição da transmissão vetorial e melhorias no controle de transfusão de sangue em diversos países. Apesar da redução do número de pessoas infectadas e da mortalidade resultante dessas ações, a doença de Chagas ainda representa importante problema de saúde pública na América Latina.³ Somam-se à isso os importantes movimentos migratórios internacionais, bem como outros mecanismos de transmissão, que fizeram a doença alcançar países não endêmicos, em especial os Estados Unidos da América e alguns locais na Europa.⁴

1.1 O impacto social e econômico da doença de Chagas

1.1.1 A doença de Chagas na América Latina

Os dados sobre a exata prevalência da doença de Chagas nos países endêmicos latino-americanos são difíceis de serem interpretados, sejam por questões sociais ou por motivos ligados aos diferentes métodos para definição de infecção por *T. cruzi* nesses países.⁵ Todavia, estimativas oriundas de dados obtidos de 21 países latino-americanos no ano de 2010 indicavam em torno de 5.700.000 de pessoas infectadas por *T. cruzi*, destacando-se a Argentina, com 1.500.000 pessoas, seguida por Brasil (1.150.000) e México (876.000), com aproximadamente 12.000 mortes ao ano.² É estimada uma incidência anual de 28.000 casos, com 65 milhões de pessoas sob risco de contrair a doença. Os cálculos mais recentes mostram um custo anual para a América Latina ao redor de US\$500 milhões.^{6,7}

1.1.1.1 A doença de Chagas no Brasil

Ainda nos dias atuais, é inequívoca a relevância da doença de Chagas como problema de saúde pública no Brasil. Apesar dos avanços ocorridos no campo social brasileiro, a persistência de grandes desigualdades sociais resulta em situações de vulnerabilidade individual envolvendo a doença de Chagas.⁵

Até aproximadamente a década de 1950, a doença de Chagas era uma endemia eminentemente rural, predominando basicamente a transmissão vetorial, com escassos estudos epidemiológicos abrangentes no país.⁸ Entretanto, um inquérito sorológico nacional entre os períodos de 1975 e 1980 estimou a prevalência global da doença no Brasil em 4,2%, correspondendo a 6,5 milhões de pessoas infectadas^{9,10}. Novas estimativas publicadas em 1996, abrangendo o período até o ano de 1995, considerou a prevalência de pessoas infectadas pelo *T. cruzi* em 1,3%, ou 1,96 milhão de pessoas infectadas.¹¹

Em 2014 foi publicada a primeira revisão sistemática com metanálise para estimar a prevalência da doença de Chagas no Brasil.¹² Foram incluídos trabalhos do período de 1980 a 2012, com prevalência agrupada calculada em 4,2%, variando de 4,4% na década de 1980 a 2,4% após o ano 2000. As maiores prevalências foram observadas em mulheres (4,2%), maiores de 60 anos (17,7%) e residentes nas regiões nordeste (5,0%) e sudeste (5,0%), estimando-se que 4,6 milhões de brasileiros estariam infectados por *T. cruzi*.

É importante também citar as projeções relativas às estimativas do número de pessoas infectadas e do número de indivíduos com a forma cardíaca crônica da doença de Chagas no Brasil. Baseadas em dados oriundos do ano de 2014, essas projeções estimaram para o ano de 2015 em torno de 3,35 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*, sendo 1 milhão de casos com a forma cardíaca crônica. Para o ano de 2055, esses números seriam de 1,69 milhão e 507 mil, respectivamente.¹³

Os dados relativos à mortalidade por doença de Chagas no país são provenientes de estudos que analisaram bases de declarações de óbito. No período entre 1999 e 2007 a doença foi identificada em 0,6% das declarações de óbito (ou aproximadamente 9 milhões), sendo a maioria (82,6%) como causa básica da morte. O coeficiente médio de mortalidade foi 3,36/100 mil/habitantes/ano e a mortalidade proporcional por causas múltiplas de 0,6%.¹⁴ Outro estudo abrangendo um período de tempo mais longo (1979-2009) verificou que, dos 27,5 milhões de óbitos analisados, 172 mil tiveram a doença de Chagas como causa básica. Assim, a mortalidade proporcional por doença de Chagas foi de 0,62%, com um coeficiente de mortalidade específico de 3,61 mortes/100 mil/habitantes/ano.¹⁵

Os dados obtidos entre os anos de 2000 a 2013 mostraram uma mudança da forma de transmissão do agente etiológico. A forma predominante foi a oral, presente em

68,9% dos casos notificados, seguida pela transmissão vetorial, com 6,4% dos casos. As transmissões acidentais ou transfusionais foram relatadas em 0,7% dos casos, e a forma vertical em 0,6%, sendo que em torno de 24% dos relatos a forma de transmissão não foi identificada.¹⁶

Os dados epidemiológicos mais recentes sobre a doença de Chagas no Brasil abrangem o período de 2015 a 2017. Atualmente, a doença ainda é apontada entre as quatro maiores causas de mortes por doenças infecciosas e parasitárias. A transmissão oral continua um importante problema, correspondendo a 72% dos casos notificados, seguida pela transmissão vetorial, com 9% dos casos. Entre o período de 2008 a 2017, a ingestão de alimentos contaminados, como caldo de cana, açaí e bacaba, levou ao surgimento de casos confirmados da forma aguda principalmente nos estados da região norte do país. As estimativas mais recentes sobre a prevalência variam entre 1,0% e 2,4% da população, o equivalente a 1,9 e 4,6 milhões de pessoas infectadas por *T. cruzi* (Ministério da Saúde, 2019).¹⁷ No ano de 2017, a maior taxa de mortalidade foi registrada no estado de Goiás, com 12,39 mortes/100 mil habitantes, seguido pelo Distrito federal, com 7,29/100 mil e Minas Gerais, com 5,03/100 mil habitantes (Ministério da Saúde, 2019).¹⁸ Devem ser ressaltados ainda os grandes desafios futuros para o país, haja vista as recentes ondas migratórias de outros países latino-americanos para o Brasil, em especial oriundas da Bolívia e da Venezuela.

1.1.2 A doença de Chagas no mundo

Estimativas baseadas em dados de 2005 apontaram que pouco mais de 500 mil brasileiros viviam nos Estados Unidos. Nesse grupo, a prevalência estimada de infecção por *T. Cruzi* foi de 1,02%, ou em torno de 5000 casos. Considerando-se uma estimativa global para aquele país, é provável que exista um total que varia entre 300 mil a pouco mais de 1,0 milhão de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*.¹⁹

Segundo um relatório técnico do Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças emitido em 2014, a estimativa é de que 72 mil pessoas infectadas pelo *T. cruzi* estariam vivendo naquele continente.²⁰ Um estudo de revisão sistemática com metanálise, investigando a prevalência de doença de Chagas em latino-americanos vivendo na Europa, encontrou uma maior taxa entre bolivianos, com 18,1%, seguidos por paraguaios (5,5%) e argentinos (2,2%). Entre os brasileiros, a taxa de prevalência estimada variou entre 0,16 e 1,12% (ou entre 4 a 954 indivíduos).²¹

Nos países da Ásia e da Oceania, a doença de Chagas tem sido relatada no Japão e na Austrália. Pouco se conhece sobre a doença em outros países dessas regiões. Segundo relatório emitido pela Organização Mundial de Saúde em 2011, aproximadamente 1500 pessoas estariam infectadas na Austrália e ao redor de 3000 no Japão.²²

1.2 A cardiopatia chagásica crônica

Após a inoculação do parasita no organismo humano, a doença de Chagas apresenta um período de incubação que pode variar de três a 22 dias, na dependência da forma de transmissão. Possui duas fases bastante distintas: uma fase aguda (inicial) e a crônica. Entretanto, em mais de 50% dos casos, a fase aguda inicial é passada despercebida, pois os indivíduos infectados são assintomáticos ou apresentam apenas sintomas gerais inespecíficos, como febre e mialgia. O paciente infectado, então, passará para a fase crônica, cuja evolução é completamente indefinida. Realmente, em torno da metade desses indivíduos cronicamente infectados jamais manifestarão qualquer evidência clínica da doença ao longo da vida, tendo apenas a detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* na corrente sanguínea como sua única evidência (forma crônica indeterminada).^{5,23}

Porém, entre 20% a 40% dos casos desenvolverão a forma cardíaca crônica, e destes, outros 10% evoluirão para a cardiomiopatia dilatada, na qual predominam sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, sendo considerada a forma mais letal da doença.^{24,25} Segundo dados do Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca, a doença de Chagas ainda figura entre as principais causas de insuficiência cardíaca no país, sendo responsável por aproximadamente 12% dos casos, bem próximo de outras condições importantes, como a cardiomiopatia dilatada idiopática e a doença orovalvar.²⁶ O tempo para evolução até a forma cardíaca é bastante variável, podendo seguir de imediato a fase aguda (muito raro) ou levar até 20 a 30 anos. A morte súbita é relativamente comum, podendo ocorrer em quaisquer das fases evolutivas, e é a primeira manifestação da doença em 10% dos casos. A forma cardíaca crônica da doença de Chagas apresenta uma taxa de mortalidade de aproximadamente 24/1000 pacientes/ano.^{27,28}

Estudos epidemiológicos realizados em áreas endêmicas mostraram que entre 2% a 5% dos indivíduos na forma indeterminada desenvolverão a forma cardíaca crônica a cada ano.^{29,30} Alguns dados obtidos com a história clínica e exames complementares mostraram-se úteis como fatores prognósticos de evolução da

doença. Em estudo observacional com coorte de indivíduos assintomáticos seguidos por até 10 anos, foi demonstrado que o avançar da idade e as arritmias ventriculares induzidas no teste de esforço (TE) estiveram significativamente associadas ao maior risco de evolução para a doença cardíaca.³¹ Outras variáveis também foram associadas ao maior risco de evolução de doença, como gênero masculino, raça negra, reinfecções, carga parasitária, gravidade da fase aguda, fatores genéticos, alcoolismo e outras doenças crônicas associadas.³²

O mecanismo que leva ao surgimento da forma cardíaca crônica ainda é motivo de debate. É sugerido que a permanência do parasita no organismo poderia contribuir para esse processo. Como exemplo disso, um estudo que usou a reação em cadeia de polimerase (ou do inglês "*polymerase chain reaction*" - a PCR) demonstrou a associação entre a presença do DNA do parasita no sangue e a progressão do dano cardíaco.³³ Entretanto, o quadro evolutivo varia consideravelmente de acordo com as características individuais do paciente. A resposta imune do hospedeiro também parece ter um papel na evolução da doença de Chagas. Células T ativadas circulantes obtidas de pacientes na fase crônica expressam ambas as citocinas inflamatórias e antiinflamatórias, consistente com imunorregulação ativa. Aqueles com lesão cardíaca têm uma expressão preferencial de citocinas inflamatórias, em especial TNF- α e IFN- λ .³⁴ A gravidade da lesão miocárdica também foi associada com a maturação e as propriedades migratórias do compartimento de memória de células T CD8⁺, como resultado da estimulação antigênica contínua do *T. cruzi*.³⁵ Considerando ainda que a inflamação é modulada por fatores genéticos, existem alguns estudos suportando que o polimorfismo do TNF- α e CCR5 podem influenciar o risco de desenvolvimento de cardiomiopatia grave.³⁶⁻³⁸

Outra característica marcante da patogênese da cardiopatia crônica é a alteração do controle autonômico do coração. Há evidências oriundas de estudos necroscópicos de intensa redução da densidade neuronal nos vários estágios evolutivos da doença.³⁹⁻⁴¹ A destruição preferencial é voltada para o sistema parassimpático, podendo se instalar de forma intensa e precoce, levando ao desequilíbrio autonômico, com o conseqüente predomínio da estimulação catecolaminérgica cardíaca.⁴² A alteração histopatológica básica encontrada consiste em destruição neuronal difusa e irregularmente distribuída em vários tecidos. Há parasitismo ganglionar direto, periganglionite e lesões degenerativas de fibras nervosas e das células de Schwann. Além de estarem presentes no sistema parassimpático

miocárdico, essas anormalidades também envolvem o sistema ganglionar simpático paravertebral.⁴¹ Existem também evidências da formação de auto-anticorpos dirigidos contra receptores β -adrenérgicos e muscarínicos M2, podendo causar a dessensibilização desses receptores e conseqüente denervação progressiva.⁴³ Apesar desses estudos sugerindo a participação da disautonomia na gênese da cardiopatia chagásica, seu envolvimento nos mecanismos de morte súbita é inteiramente especulativo.⁴⁴

É postulado que alterações da microcirculação miocárdica também participem da gênese da doença cardíaca chagásica. Em modelos animais de cardiopatia chagásica, utilizando-se técnicas histoquímicas específicas, descreveu-se a presença de trombos plaquetários em vasos coronarianos intramurais provocando isquemia microvascular.⁴⁵ Investigações clínicas utilizando marcadores de perfusão miocárdica na cintilografia demonstraram defeitos fixos ou reversíveis em uma grande proporção de pacientes com artérias coronárias angiograficamente normais.^{46,47} Estudo ainda mostrou reatividade vascular anormal à acetilcolina e, de modo análogo, demonstrou-se reatividade anômala ao teste de hiperventilação e com infusão de nitratos, sugerindo que em chagásicos crônicos haja anormalidades funcionais da regulação do fluxo coronariano.^{48,49} Em modelo canino de cardiopatia chagásica, técnicas de análise ultra estrutural demonstraram a associação entre o comprometimento microcirculatório com a ação lesiva de células inflamatórias no endotélio vascular. Dessa forma, essa evidência vincula a isquemia microcirculatória ao processo inflamatório miocárdico.⁵⁰

A cardiopatia chagásica crônica ainda apresenta características anatomopatológicas bastante diversas de outras cardiopatias. O conhecimento nessa área deriva de estudos necroscópicos em humanos, dados de modelos experimentais de doença de Chagas, bem como pesquisas envolvendo biópsia endomiocárdica, inclusive em pacientes na fase crônica indeterminada. Mesmo nesses indivíduos assintomáticos na forma indeterminada foi demonstrado algum grau de degeneração miocitária cardíaca em até 60% dos casos. Esse fato pode explicar a taxa de mortalidade proporcionalmente mais elevada mesmo nos casos sem disfunção ventricular esquerda.⁵¹

Estudos realizados com dados de necropsia de indivíduos com insuficiência cardíaca (IC) na fase crônica mostraram aumento do peso cardíaco (entre 350 – 800g). A dilatação predominou nas câmaras direitas e os sinais de congestão

sistêmica foram mais proeminentes do que os de congestão pulmonar.^{52,53} Encontrou-se trombose mural em cerca de 50% dos casos, e envolveu ambos os ventrículos.⁵⁴ A lesão mais específica é o aneurisma apical, podendo estar presente entre 20% e 52% dos pacientes necropsiados. Não apresenta a típica fibrose encontrada nos aneurismas de origem isquêmica, e muito raramente pode se romper. O estudo histológico mostra miocardite crônica, com degeneração e necrose miocitária focal, associada a infiltrado inflamatório do tipo mononuclear.^{55,56} Na doença cardíaca crônica instalada, a alteração patológica básica é representada por áreas de necrose e fibrose focais causadas por miocardite crônica, podendo ser encontradas tanto no miocárdio quanto nos arredores do sistema especializado de condução do estímulo elétrico.⁵⁷ Distúrbios microvasculares consistem em rarefação capilar, edema intersticial, agregados plaquetários e espessamento da membrana basal vascular.⁵³

As características fisiopatológicas da cardiopatia chagásica crônica são as mais variadas. Devido ao dano de junções intercelulares, há alteração no potencial elétrico e comprometimento da condução do estímulo, tendo como consequência áreas de condução lenta e bloqueio unidirecional, favorecendo o surgimento de circuitos de reentrada e arritmias ventriculares.^{58,59} Distúrbios da condução do estímulo cardíaco são comuns, podendo ser representados por alterações da geração do estímulo sinusal, bloqueios atrioventriculares (AV) ou intraventriculares. As alterações descritas na regulação autonômica cardíaca podem gerar modificações do controle da frequência cardíaca, tanto em repouso quanto no esforço, e a miocardite crônica pode levar aos mais distintos graus de hipocontratilidade regional ou difusa de ambos os ventrículos. Essas anomalias podem ser facilmente detectadas por métodos diagnósticos não invasivos amplamente utilizados na prática diária, como o eletrocardiograma (ECG) convencional e a eletrocardiografia dinâmica ou Holter/24 horas, bem como o TE e a ecocardiografia.

1.3 Estimativa do risco de eventos na cardiopatia chagásica crônica

Considerando que a evolução clínica da doença de Chagas é bastante variada, a identificação de pacientes sob maior risco de eventos potencialmente letais se torna imperativa. Apesar da estratégia ótima para avaliação de risco ainda ser motivo de debate, estudos de coorte identificaram variáveis associadas a um prognóstico desfavorável. Além de dados da história clínica, a maioria dessas pesquisas

analisou parâmetros obtidos de métodos diagnósticos não invasivos em grupos de pacientes com a forma cardíaca crônica da doença.^{60,61}

1.3.1 Dados da história clínica

Alguns dados individuais, como idade e gênero, mostraram-se associados a desfechos relevantes na doença de Chagas. Entretanto, as evidências existentes geraram resultados conflitantes. Um estudo descreveu um risco maior de morte em pacientes acima de 56 anos, enquanto outro encontrou uma associação entre mortalidade e o aumento de cada dez anos na idade.^{62,63} Em outros estudos a idade e o gênero não estiveram associados de modo independente ao risco de morte.^{64,65} Dentre os parâmetros clínicos, aquele mais consistentemente associado de modo independente ao risco aumentado de morte foi a capacidade funcional avaliada pelas classes da “*New York Heart Association*” (NYHA). Em pacientes com cardiomiopatia chagásica, as classes III e IV da NYHA forneceram valor prognóstico independente e adicional à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).^{60,62,64,66} A presença de síncope, ainda que possa estar relacionada aos eventos arrítmicos, não encontrou associação independente com desfechos.^{63,64} Outros fatores ligados à terapia da IC, como a impossibilidade do uso de β -bloqueadores, uso de digitálicos, suporte inotrópico e choques apropriados por cardiodesfibriladores implantados (CDI), também foram encontrados como fatores prognósticos de maior risco.⁶⁷⁻⁶⁹

1.3.2 Dados do eletrocardiograma

O ECG de repouso é um método extremamente útil no acompanhamento do indivíduo com doença de Chagas. Além de fornecer dados relacionados ao prognóstico, as suas alterações ainda podem indicar evolução da doença. Um indivíduo com ECG normal tem excelente prognóstico no médio prazo. Por outro lado, alterações no ECG como bloqueio de ramo direito, alterações do segmento ST, fibrilação atrial, frequência cardíaca elevada, arritmias ventriculares, ondas Q patológicas e baixa voltagem do complexo QRS estão todas associadas de maneira independente à mortalidade elevada.^{64,65,68,70-72}

Outros parâmetros ligados à repolarização ventricular também foram estudados. Encontrou-se associação com maior mortalidade as alterações na dispersão do intervalo QT e no QT máximo corrigido pela frequência cardíaca. As alterações do intervalo T pico – T fim não estiveram associadas ao maior risco de morte nesse estudo.⁶⁵

1.3.3 Radiografia de tórax

Existem evidências consistentes mostrando associação independente entre o índice cardiotorácico maior que 0,5 a 0,55 e aumento de mortalidade na cardiomiopatia chagásica, provavelmente por representar estágios mais avançados da doença. Importante observar que a congestão pulmonar na cardiopatia chagásica não apresentou grande relevância prognóstica como em outras cardiopatias.^{64-66,68}

1.3.4 Dados do ecocardiograma

A ecocardiografia é bastante útil na avaliação inicial dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica, podendo ser utilizada também no seu seguimento. Vários parâmetros do ecocardiograma já foram estudados e associados a uma evolução desfavorável, em especial os marcadores de função miocárdica.

Em estudo de coorte prospectivo observou-se que a FEVE e o diâmetro sistólico do VE estiveram associados de modo independente ao aumento de mortalidade.⁷³ E ainda, estudos mostraram a importância de outros parâmetros, como o diâmetro diastólico do VE e a presença de aneurisma apical, na predição de maior risco. Entretanto, é importante salientar que muitas das mortes súbitas na doença de Chagas ocorrem em pacientes sem sinais de disfunção do VE.⁷⁴⁻⁷⁶

Há também estudos relacionados à função diastólica do VE. O volume aumentado de átrio esquerdo (AE) ajustado pela superfície corpórea e do diâmetro do AE estão associados a pior prognóstico.^{77,78} De modo similar, um estudo demonstrou o valor da razão de velocidade de fluxo transmitral ao Doppler tecidual (E/e'). A razão E/e' apresentou um valor prognóstico melhor em pacientes com disfunção leve e moderada do VE, e também esteve inversamente associada com a mortalidade naqueles com insuficiência cardíaca avançada.⁷⁹

A disfunção do ventrículo direito (VD), apesar de pouco estudada, parece estar associada a pior prognóstico na cardiomiopatia chagásica. Demonstrou-se que esse parâmetro teve valor prognóstico adicional aos da classe funcional da NYHA e da FEVE.⁸⁰

1.3.5 Marcadores de exames laboratoriais

Os peptídeos natriuréticos são marcadores sensíveis que se mostraram capazes de detectar pioras graduais na função cardíaca e, portanto, redução da sobrevida na cardiomiopatia chagásica. O peptídeo tipo β , liberado pelos cardiomiócitos em resposta ao estiramento da parede ventricular, já se mostrou útil como fator prognóstico de mortalidade por todas as causas em adultos mais idosos infectados

pelo *T. cruzi*, independente de alterações do ECG. Uma estratégia de seguimento que incluiu o ECG e o peptídeo natriurético β apresentou desempenho superior ao clássico acompanhamento com radiografia de tórax e ECG na detecção de pacientes que evoluem com redução da FEVE.⁸¹

Outros dados oriundos de exames laboratoriais ainda podem ser incluídos, como a hiponatremia, o aumento de troponina T e as alterações de TNF- α , que mostraram boa associação com a gravidade da doença cardíaca.^{76,82,83}

1.3.6 Monitorização com Holter/24 horas

O achado do Holter/24 horas mais consistente como marcador de risco na cardiomiopatia chagásica é a presença de taquicardia ventricular (TV). Demonstrou-se que a presença combinada de TV não-sustentada (TVNS) e disfunção do VE aumentou o risco de morte em 15 vezes comparando-se aos pacientes sem essas alterações.⁶²

Em outro trabalho que incluiu pacientes com cardiomiopatia chagásica e TVNS ou TV sustentada (TVS), e que não foram tratados com CDI, tiveram maior risco de morte caso apresentassem disfunção moderada ou grave do VE.⁸⁴

Demais variáveis do Holter/24 horas estudadas como marcadores de prognóstico na doença de Chagas foram o desvio-padrão do intervalo R-R nas 24 horas (SDNN), a alternância da amplitude de onda T e a presença de extrassístoles ventriculares frequentes.^{73,77,85}

1.3.7 Variáveis do teste de esforço

Apenas duas variáveis do TE foram exploradas até o momento por estudos longitudinais de avaliação prognóstica, que foram a capacidade funcional e a TVNS induzida pelo exercício. A primeira delas foi associada de modo independente ao aumento de mortalidade na coorte estudada, ao passo que a TVNS induzida pelo esforço esteve associada com maior risco de morte cardiovascular apenas nos pacientes com cardiomegalia na radiografia de tórax.^{86,87}

O TE cardiopulmonar, um excelente método de avaliação diagnóstica e prognóstica, porém, oneroso e bem menos disponível que TE convencional, também já foi estudado na doença cardíaca chagásica. Demonstrou-se que suas variáveis consumo pico de oxigênio (VO₂ pico) e eficiência ventilatória (VE/VCO₂ slope) estiveram associadas de maneira independente à mortalidade no longo prazo.^{87,88}

1.3.8 Outros métodos complementares

Alguns parâmetros da ventriculografia invasiva já foram analisados na doença de Chagas. Demonstraram-se que a redução da FEVE, o aumento do diâmetro diastólico do VE e o aneurisma apical estiveram associados a um pior prognóstico.^{74,67}

As informações sobre o estudo eletrofisiológico invasivo em cardiomiopatia chagásica são bastante limitadas. Uma pesquisa avaliou pacientes que apresentaram TVS espontânea. Após uma dose oral de ataque de antiarrítmicos da classe III, naqueles pacientes em que se induziu TVS com instabilidade hemodinâmica, o prognóstico foi significativamente pior do que aqueles em que não se induziu a arritmia ou foi induzida sem comprometimento hemodinâmico.⁶⁶

Variáveis de outros métodos complementares ainda foram avaliadas, mas associadas a desfechos substitutos. Por exemplo, o realce tardio da ressonância magnética cardíaca esteve associado com a presença de TVS, e houve relação entre os defeitos de perfusão na cintilografia miocárdica e risco aumentado de progressão da disfunção miocárdica.^{89,90}

1.4 Justificativa do presente estudo

O TE convencional apresenta múltiplas variáveis consistentemente estudadas em diversos cenários clínicos. Após ampla revisão pelas principais bases de dados em Ciências da Saúde, conseguiu-se encontrar informações muito limitadas sobre esse importante método complementar na avaliação do risco de eventos na IC de origem chagásica.

Apenas dois parâmetros do TE foram estudados até o momento. Assim, encontrou-se uma lacuna na literatura no que tange a outros importantes dados que podem ser obtidos pelo método, como as curvas de pressão arterial e frequência cardíaca durante e após o exercício.

1.5 Objetivo

Analisar as variáveis prognósticas do TE convencional na cardiomiopatia chagásica com disfunção ventricular esquerda. Dentre essas variáveis, consideraram-se a capacidade funcional, o comportamento da pressão arterial durante e após o esforço, dados derivados das curvas de frequência cardíaca no exercício e na recuperação após o esforço, bem como parâmetros oriundos da análise do ECG no esforço, como as taquiarritmias ou bradiarritmias, os distúrbios da condução intraventricular e as alterações do segmento ST induzidos pelo exercício.

2 MÉTODOS

O presente estudo é do tipo observacional longitudinal prospectivo. Teve seu protocolo avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sendo aprovado em reunião no dia 05 de outubro de 2010, sob o número de protocolo 3959 (CAAE – 0074.0.131.000-10). Os pacientes foram informados sobre todos os potenciais benefícios e complicações que poderiam decorrer do procedimento proposto pela pesquisa, e o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos eles.

Procedeu-se à revisão de literatura durante o planejamento do estudo e após seu término. A revisão foi ampla, pesquisando-se pelas maiores bases de dados em Ciências da Saúde, que foram a MEDLINE (via PUBMED), EMBASE, BVS/LILACS, SCOPUS e a base de revisões sistemáticas Cochrane. Utilizaram-se apenas termos dos vocabulários oficiais dessas bases (MeSH, DeCS ou Emtree). Buscou-se por "*Chagas disease*" (acionando-se filtros para "*observational study*", "*systematic review*", "*metanalysis*"), bem como "*Chagas disease*" AND "*Exercise test*".

O estudo envolveu o setor de Miocardiopatias e a seção médica de Provas Funcionais do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Iniciou-se o trabalho logo após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. A fase de seleção de pacientes teve duração até o mês de junho de 2013, com a fase de seguimento durando até o mês de junho de 2016, quando a pesquisa foi encerrada.

Utilizou-se o método de amostragem não probabilístico por conveniência. Realizou-se a seleção através da análise diária de todos os prontuários dos indivíduos a receberem atendimento ambulatorial no setor de Miocardiopatias, sendo que os pacientes tratados em regime de internação não foram considerados para inclusão na pesquisa. Aqueles indivíduos que preenchessem os critérios de elegibilidade foram, então, convidados a participar da pesquisa.

2.1 Elegibilidade dos pacientes

2.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com as seguintes características:

- diagnóstico de doença de Chagas;
- idade maior que 18 anos;
- FEVE menor que 45%;
- clinicamente compensados com medicações usuais para IC.

2.1.2 Critérios de exclusão

Os pacientes foram excluídos caso apresentassem:

- diagnóstico prévio de doença coronariana obstrutiva;
- doença orovalvar de origem reumática ou doença cardíaca congênita;
- dúvida diagnóstica persistente com outras formas de cardiomiopatias;
- fibrilação ou *flutter* atriais;
- DCE implantado ou já com indicação prévia de implante;
- neoplasias;
- cirrose hepática;
- doença pulmonar obstrutiva crônica;
- contraindicações absolutas para realização de TE de acordo com as diretrizes vigentes;
- recusa do paciente em participar do protocolo de pesquisa.

Pacientes cujas condições clínicas resultassem em baixa expectativa de vida foram excluídos, com o intuito de não influenciar os resultados da pesquisa. Desse modo, indivíduos com doença renal em estágio avançado (“*clearance*” de creatinina inferior a 30 ml/minuto), grande parte das neoplasias ou IC em tratamento clínico otimizado que se mantivessem em classe funcional IV da NYHA e com descompensações frequentes, não foram considerados para inclusão.

2.2 Procedimentos e definições do protocolo de pesquisa

Todos os pacientes avaliados para a inclusão no estudo eram matriculados na instituição e já vinham em acompanhamento ambulatorial prévio no setor de Miocardiopatias. O diagnóstico de doença de Chagas foi dado pela equipe médica daquele setor baseado nos critérios propostos por diretrizes, que habitualmente incluem dados epidemiológicos, história clínica e testes sorológicos. O diagnóstico sorológico da doença de Chagas classicamente é feito associando-se métodos de alta sensibilidade com outros de alta especificidade diagnóstica. A presença da forma cardíaca crônica da doença foi definida através de dados clínicos e métodos complementares, em especial a radiografia de tórax, o ECG e o ecocardiograma. O acompanhamento clínico foi realizado de acordo com as condições do paciente, sendo os retornos realizados em períodos que variaram, em geral, de um mês a um ano. Buscou-se os dados evolutivos da maioria dos casos através da análise dos

prontuários. Entretanto, alguns pacientes perderam o seguimento na instituição. Nesses indivíduos, pesquisou-se os dados através dos seguintes meios:

- contato telefônico, por até três tentativas;
- contato por cartas ou telegramas, em até duas tentativas;
- busca por redes sociais;
- consulta pelo sistema de título de eleitor;
- consulta ao Sistema Nacional de Informação de Mortalidade (SIM), através do auxílio da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo.

O procedimento que fez parte do presente protocolo foi somente o TE. Os demais métodos diagnósticos, bem como qualquer intervenção terapêutica, foram realizados seguindo rigorosamente os critérios de indicação da equipe médica assistente.

O desfecho clínico foi definido como morte por qualquer causa.

2.2.1 O teste de esforço e definição das variáveis estudadas

Os indivíduos selecionados foram orientados a manter suas atividades normais no dia anterior, recomendando-se fazer o jejum, não fumar e vir com roupas apropriadas para o exercício no dia do exame. Dado que se realizou o TE com finalidade meramente prognóstica, orientou-se todos os pacientes a manter os medicamentos prescritos. O TE foi sempre realizado no período da manhã e em condições ambientes adequadas, com o paciente descansado. Primeiramente, explicou-se todos os detalhes do procedimento aos participantes e, então, procedeu-se o preparo adequado da pele com gaze embebida em álcool e lixas apropriadas. Em seguida, colocou-se o indivíduo em decúbito dorsal com os adesivos e cabos para obtenção do traçado eletrocardiográfico.

Seguiu-se a anamnese e o exame físico dirigidos, com enfoque principal nos dados clínicos progressivos, uso regular dos medicamentos e a condição atual do indivíduo. Deu-se atenção especial às evidências clínicas de descompensação da IC ou outras condições que contraindicassem a realização do TE. Na eventualidade de contraindicação do TE, discutiu-se cada caso em particular com a equipe médica ambulatorial, com o intuito de decidir em conjunto pela permanência ou exclusão do indivíduo da pesquisa.

O protocolo usado foi sempre o Bruce modificado, com exercício realizado em esteira ergométrica da marca TEB (Tecnologia Eletrônica Brasileira- São Paulo- Brasil), modelo Apex 200. O programa de computador foi TEB, modelo Apex 2000.

Após a obtenção dos dados clínicos, colocou-se o indivíduo em monitorização eletrocardiográfica contínua. Registrou-se traçados do ECG na posição de decúbito dorsal, em pé, ao final de cada fase do protocolo de exercício, no pico do esforço e nos minutos 1, 2, 4 e 6 após o esforço. Os registros possuíam as 12 derivações do ECG, acrescentando-se a derivação MC5. O programa da TEB usado para realização do TE permite a gravação completa do exame, a qual foi analisada e impressa, com o intuito de melhor estudar as arritmias eventualmente presentes. Paralelamente aos registros, aferiu-se a pressão arterial (PA) e anotou-se a FC em cada uma das etapas citadas.

Durante o exercício o indivíduo foi orientado a caminhar seguindo a velocidade da esteira, incentivando-o periodicamente a manter o esforço até apresentar intenso cansaço. Terminada a fase de esforço, todos os pacientes foram imediatamente deitados em decúbito dorsal, realizando-se a recuperação passiva. Os critérios usados para a interrupção da fase de exercício foram:

- cansaço físico intenso;
- dor anginosa progressiva;
- tonteira ou pré-síncope;
- queda da PA sistólica > 10 mmHg;
- ausência de incremento da PA sistólica por mais de duas etapas consecutivas do esforço;
- queda da frequência cardíaca (FC) por qualquer motivo;
- infradesnível do segmento ST maior que 3 mm ou supradesnível maior que 1 mm em derivações sem área eletricamente inativa (nos casos com QRS normal);
- TVS ou TVNS;
- taquicardia supraventricular sustentada.

As variáveis utilizadas para análise no presente estudo foram definidas de acordo com os critérios que serão pormenorizados a seguir. A idade foi considerada em anos completos na data de realização do TE. As classes funcionais da NYHA foram consideradas como variáveis ordinais, categorizadas de I a IV de acordo com a intensidade dos sintomas. O diagnóstico de diabetes, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia foi considerado baseando-se na anamnese e nos dados coletados do prontuário. Considerou-se o indivíduo que interrompeu o uso do tabaco há mais de

seis meses como ex-tabagista; caso em uso ou interrompido há menos de seis meses, considerou-se como tabagista atual.

A capacidade funcional no TE foi definida de acordo com o tempo total de duração da fase de esforço registrado em minutos.

Considerou-se a FC aquela medida pelo frequencímetro do monitor, cuja mensuração é feita pelo intervalo R-R de três complexos QRS consecutivos.

Registrou-se a FC de repouso com o paciente descansado em posição supina. A FC máxima predita no TE foi dada subtraindo-se 220 pela idade do indivíduo. A FC submáxima predita foi 85% desse valor. Definiu-se reserva cronotrópica pela diferença entre a FC alcançada no pico do esforço e a FC de repouso. O índice cronotrópico foi dado dividindo-se a reserva cronotrópica atingida (FC pico – FC repouso) pela reserva cronotrópica predita (FC máxima predita – FC repouso), tendo seu valor expresso em percentual. A recuperação da FC (RFC) foi considerada como a subtração da FC no pico do exercício pela FC registrada no primeiro minuto da recuperação do esforço.

Definiu-se a PA sistólica pelo valor obtido na fase I de Korotkoff. Considerou-se a PA diastólica na fase IV de Korotkoff. No repouso, com o indivíduo na posição supina, a PA foi aferida pelos métodos palpatório e auscultatório. Na fase de exercício, usou-se apenas o método auscultatório. O manguito foi devidamente ajustado a aproximadamente 2 cm da prega antecubital, sendo o diâmetro do braço sempre respeitado. Usou-se aparelho do tipo aneróide devidamente calibrado. A insuflação da bolsa de ar do manguito foi feita o mais rápido possível, sendo a desinsuflação realizada a aproximadamente 3 mmHg/segundo. Para a aferição durante a fase de esforço o observador se posicionou ao lado do paciente, voltado de frente para a tela do monitor, e apoiando o membro superior do indivíduo de modo a propiciar seu máximo relaxamento. Para posterior análise no estudo, registraram-se as PA sistólica e diastólica de repouso com indivíduo em pé, a diferença entre a PA sistólica no pico do esforço e no repouso em pé, bem como a diferença entre a PA sistólica do primeiro minuto da recuperação e do terceiro minuto. É importante salientar que o TE de todos os pacientes foi realizado por um único observador, com o intuito de se evitar o viés de mensuração.

Naqueles pacientes com duração normal do QRS e ausência de sinais de sobrecarga de VE, consideraram-se como critérios de positividade do TE para isquemia miocárdica o infradesnível do segmento ST ≥ 1 mm, com morfologias

horizontal e descendente, ou $\geq 1,5$ mm com a morfologia do tipo ascendente lento, bem como o supradesnível do segmento ST ≥ 1 mm em derivações sem área eletricamente inativa. Os indivíduos com bloqueio de ramo direito (BRD) no ECG de repouso não tiveram o infradesnível do segmento ST considerado nas derivações V1 a V3 ou até V4.

As extrassístoles ventriculares ou supraventriculares no TE foram consideradas frequentes se o número absoluto fosse > 10 batimentos/minuto em qualquer período do exame. No Holter/24 horas foram consideradas frequentes se a média horária durante a gravação superasse 30 extrassístoles/hora. Considerou-se extrassístoles ventriculares polimórficas se fossem encontradas duas ou mais morfologias distintas em pelo menos duas derivações do ECG. TV foi considerada na presença de três ou mais batimentos consecutivos com QRS alargado de origem ventricular, e FC superior a 100 bpm. Diagnosticou-se taquicardia supraventricular se houvesse três ou mais batimentos consecutivos com QRS estreito e FC superior a 100 bpm. A taquicardia foi considerada sustentada se durasse mais que 30 segundos ou qualquer duração caso houvesse colapso circulatório; caso durasse menos que 30 segundos foi considerada taquicardia não sustentada.

2.3 Estatística

2.3.1 Estimativa do tamanho amostral

Considerando-se um desvio-padrão de 4,9 (Mady, Charles 1994),⁸⁷ para se detectar uma diferença de 6 ml/kg/min no consumo pico de oxigênio, com $\alpha = 5\%$ e poder estatístico de 95% em teste monocaudal, foi estimado o tamanho total da amostra em 28 participantes.

2.3.2 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram expressas pela média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, e as variáveis qualitativas pela frequência absoluta e porcentagem.

Para a comparação das variáveis quantitativas entre os grupos que apresentaram ou não o desfecho, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para a comparação das variáveis qualitativas utilizou-se o teste exato de Fisher ou o Qui-Quadrado.

Calculou-se as curvas de sobrevida para os desfechos utilizando o estimador de Kaplan-Meier. Para a comparação entre as curvas de sobrevida utilizou-se o teste

de *log-rank*. As variáveis do TE foram dicotomizadas calculando os respectivos pontos de corte. Para obter cada ponto de corte foi utilizado como critério aquele que maximize a diferença entre as curvas de sobrevida. Também foi realizado o modelo de Cox univariado para o desfecho, sendo expresso pelo *Hazard Ratio* (H.R.) e o seu intervalo de confiança de 95%. Após as análises univariadas, aquelas variáveis que tiveram valor de p menor que 0,10 foram candidatas para compor o modelo multivariado de Cox. O programa usado foi o SPSS versão 19. O nível de significância adotado foi de 5%.

3 RESULTADOS

O grupo de estudo foi constituído por 46 pacientes. A média para as idades dos indivíduos foi de 57,6 (DP= 9,2) anos. O indivíduo mais jovem tinha 32 anos e o mais idoso 73 anos. Houve predomínio do gênero feminino, com 25 (54,3%) mulheres e 21 (45,7%) homens (Tabela 1).

Quanto aos parâmetros clínicos, a maioria dos indivíduos estava nas classes funcionais I e II da NYHA (44 indivíduos ou 95,7%), e apenas 2 (4,3%) na classe III. Grande proporção dos indivíduos estava em uso de medicamentos para o controle de IC, como os β -bloqueadores (42 pacientes ou 91,3%), os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA – 30 pacientes ou 65,2%) ou os bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA – 11 pacientes ou 23,9%). A amiodarona era utilizada por 14 pacientes (30,4%) e digitálico em apenas um (2,2%).

No ecocardiograma, as médias da FEVE e do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo foram, respectivamente, 36,5% (DP= 4,9%) e 63,2 mm (DP= 7,3 mm).

Tabela 1 - Descrição das características do grupo estudado

Descrição das variáveis	Medidas das variáveis
Clínicas e demográficas	
Idade (anos), média (DP)	57,6 (9,2)
Sexo feminino, n (%)	25 (54,3)
Diabetes, n (%)	7 (15,2)
Hipertensão, n (%)	25 (54,3)
Dislipidemia, n (%)	23 (50)
Fumo atual, n (%)	4 (8,7)
CF NYHA I, n (%)	12 (26,1)
CF NYHA II, n (%)	32 (69,6)
CF NYHA III, n (%)	2 (4,3)
Medicamentos	
Betabloqueadores, n (%)	42 (91,3)
Inibidores da ECA, n (%)	30 (65,2)
BRA, n (%)	11 (23,9)
Amiodarona, n (%)	14 (30,4)
Digital, n (%)	1 (2,2)
Espironolactona, n (%)	32 (69,6)
Ecocardiográficas	
FEVE (%), média (DP)	36,5 (4,9)
DDVE (mm), média (DP)	63,2 (7,3)
Variáveis do teste de esforço	
Tempo de esforço (min), média (DP)	9,6 (2,7)
Índice cronotrópico (%), média (DP)	53,4 (24)
RFC (bpm), média (DP)	25 (12,1)
PAS pico – rep (mmHg), média (DP)	22 (21,0)
PAS rec1 – rec3 (mmHg), média (DP)	8,8 (15,8)
TVNS, n (%)	10 (21,7)

Fonte: elaborado pelo autor. BRA= bloqueadores dos receptores de angiotensina; CF NYHA= classe funcional da *New York Heart Association*; DP= desvio-padrão; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAS pico – rep= diferença entre pressão sistólica no pico do esforço e repouso; PAS rec1 – rec3= diferença entre pressão sistólica nos minutos 1 e 3 da fase de recuperação; RFC= recuperação da frequência cardíaca; TVNS= taquicardia ventricular não-sustentada.

3.1 As arritmias apresentadas no teste de esforço

As arritmias supraventriculares estiveram presentes em 23 (50%) pacientes, representadas por extrassístoles supraventriculares raras, isoladas ou em pares. Apenas três (6,5%) indivíduos apresentaram episódios de taquicardia supraventricular, sendo em um deles taquicardia sustentada.

Observou-se arritmias ventriculares em 44 (95,6%) pacientes. As extrassístoles ventriculares foram frequentes em 11 (24%) indivíduos e polimórficas em 39 deles (84,7%). Notou-se TV em 10 (21,7%) pacientes, sendo todos os episódios de TVNS. O número máximo de episódios de TV foi de dois, observados em um caso. Em apenas um paciente a TV foi monomórfica. Em sete (70%) casos a TV ocorreu na fase de exercício do TE e em três (30%) na fase de recuperação do esforço. Em seis (60%) casos a TV apresentou três batimentos, variando de três até sete batimentos. A FC máxima em TV foi de 195 bpm e a mínima foi de 104 bpm, com média de 136,2 (DP= 27,7) bpm.

Nenhum paciente apresentou síncope ou pré-síncope e não houve episódios de parada cardiorrespiratória por qualquer motivo durante o TE. Também não se observou bloqueio AV de segundo grau ou mais avançado em qualquer caso.

3.2 Comparação das variáveis estudadas entre os grupos de sobreviventes e não-sobreviventes

A Tabela 2 mostra a comparação das características do grupo estudado, dividindo-o entre sobreviventes e não-sobreviventes.

Tabela 2 – Comparação das variáveis entre sobreviventes e não-sobreviventes

Variáveis	Sobreviventes (n= 32)	Não-sobreviventes (n= 14)	Valor-p
Clínicas/demográficas			
Sexo feminino, n (%)	19 (59)	6 (43)	0,47
Idade, média (DP)	57,69 (9,45)	57,64 (9,02)	0,96
Diabetes, n (%)	3 (9)	4 (29)	0,17
Hipertensão, n (%)	17 (53)	8 (57)	1,00
Dislipidemia, n (%)	14 (44)	9 (64)	0,33
Fumo, n (%)	4 (12)	0 (0)	0,29
CF NYHA I, n (%)	9 (28)	3 (21)	
CF NYHA II, n (%)	23 (72)	9 (64)	
CF NYHA III,	0 (0)	2 (14)	0,15
Medicamentos			
Betabloqueador, n (%)	28 (88)	14 (100)	0,29
Amiodarona, n (%)	13 (41)	1 (7)	0,03
Inibidores ECA, n (%)	20 (62)	10 (71)	0,73
Ecocardiográficas			
FEVE, média (DP)	36,81 (5,22)	35,86 (4,40)	0,45
Teste de esforço			
Tempo esf, média (DP)	10,13 (2,30)	8,52 (3,31)	0,28
Índ crono, média (DP)	54,44 (22,55)	51,36 (27,90)	0,53
RFC, média (DP)	27,0 (11,84)	20,86 (18,62)	0,16
Δ PAS, média (DP)	25,16 (20,84)	14,64 (18,44)	0,12
Rec PAS, média (DP)	11,56 (16,38)	2,5 (12,82)	0,04
TVNS, n (%)	5 (16)	5 (36)	0,24

Fonte: elaborado pelo autor. CF NYHA= classe funcional da *New York Heart Association*; DP= desvio-padrão; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; índ crono= índice cronotrópico; RFC= recuperação da frequência cardíaca; rec PAS= diferença entre a PA sistólica do primeiro e terceiro minutos da fase de recuperação; TVNS= taquicardia ventricular não-sustentada; tempo esf= tempo de esforço; Δ PAS= diferença entre a PA sistólica no pico do esforço e repouso.

Considerando-se que os testes estatísticos aqui aplicados somente incluem para análise aqueles indivíduos com todos os dados completos, nota-se que os números e proporções apresentados diferem daqueles da amostra total.

Dito isso, observa-se que naqueles pacientes que evoluíram para óbito, encontrou-se uma proporção significativamente menor de indivíduos usando amiodarona, com apenas um (7%) usuário e 13 (93%) não usuários ($p= 0,035$). Encontrou-se também

uma recuperação atenuada da PA sistólica após o esforço, com média de recuperação de 2,5 mmHg (DP 12,82) para os não sobreviventes e 11,56 mmHg (DP 16,38) para os sobreviventes ($p= 0,046$). As demais variáveis não apresentaram diferença estatística significativa entre os dois grupos.

3.3 Causas de óbito no grupo do estudo

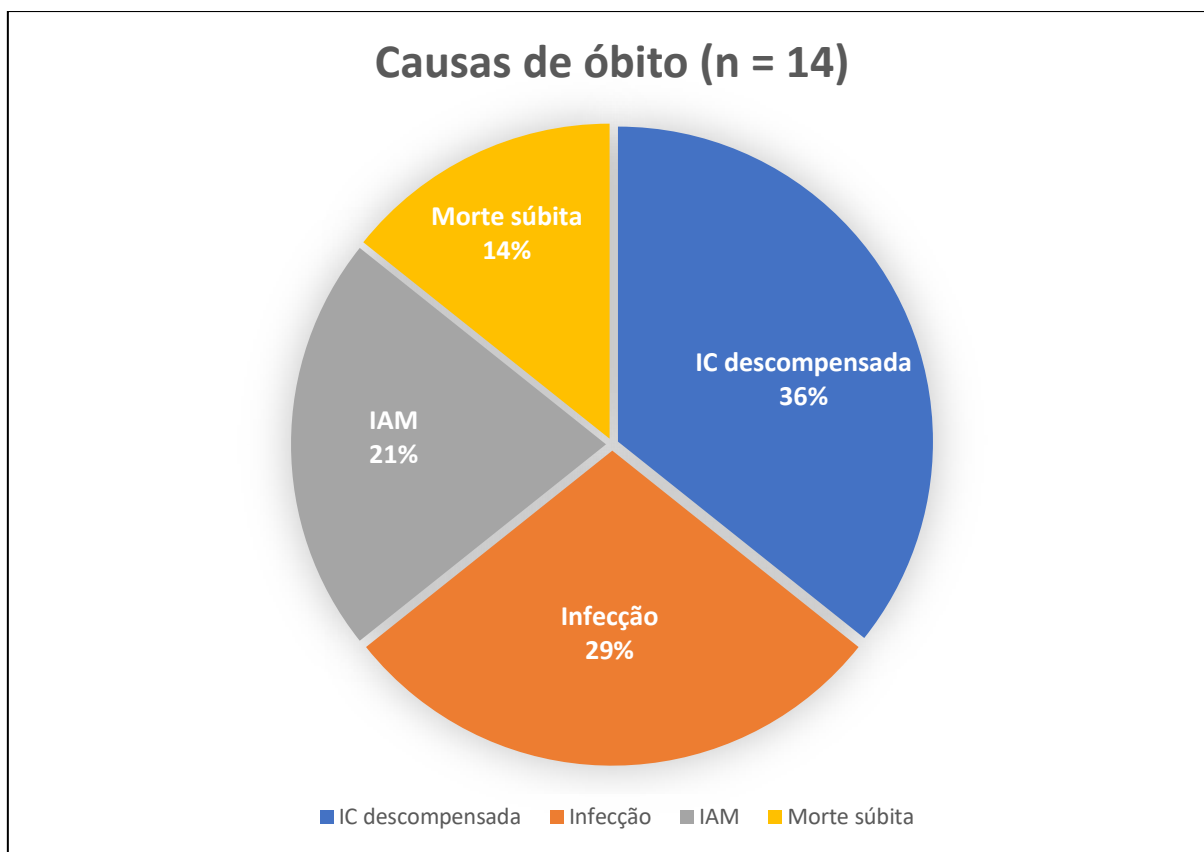
No período do estudo ocorreram 14 óbitos, correspondendo a 30,4% da amostra total. Observaram-se dois casos de morte súbita (4,3% do total da amostra ou 14,2% do número de óbitos) que ocorreram na residência dos pacientes.

A Tabela 3 e a figura 1 resumem algumas das características e as causas dos óbitos ocorridos.

Tabela 3 - Causas de óbitos na coorte estudada

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Causa do óbito
RGF	44	Masculino	IC descompensada
MSG	48	Feminino	IC descompensada
MPS	65	Masculino	Infarto miocárdico
MBO	40	Masculino	Infarto miocárdico
MFJS	56	Feminino	IC descompensada
EFS	63	Feminino	IC descompensada
JMR	55	Masculino	Sepse
JRG	60	Masculino	AVC + BCP
LSJ	68	Masculino	BCP + sepse
LRS	56	Masculino	Morte súbita
MLS	69	Feminino	Morte súbita
MPSM	61	Feminino	Infarto Miocárdico
NDC	68	Masculino	Sepse
MAS	54	Feminino	IC descompensada

Fonte: elaborado pelo autor. IC= insuficiência cardíaca; AVC= acidente vascular cerebral; BCP= broncopneumonia

Figura 1 - Causas de óbito na amostra estudada

Fonte: elaborado pelo autor. IC= insuficiência cardíaca; IAM= infarto agudo do miocárdio.

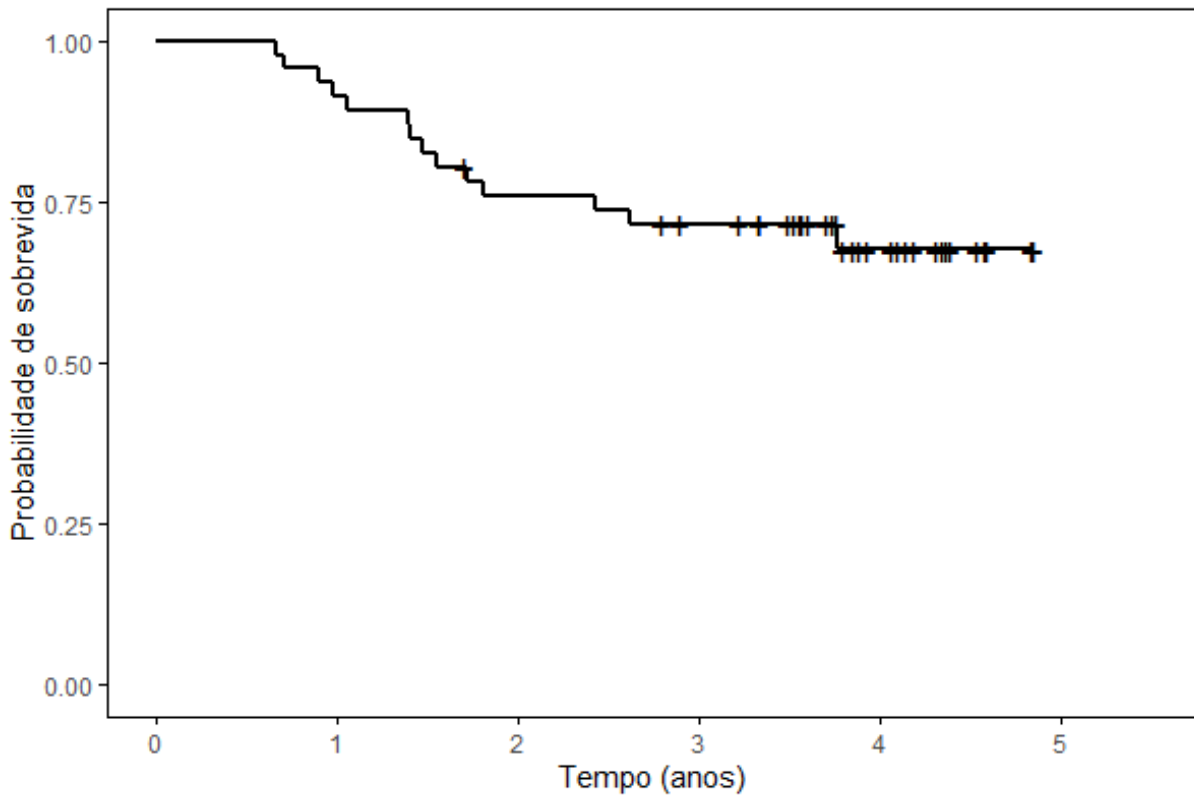
3.4 Dados do seguimento dos casos e análise de sobrevida

A pesquisa teve duração total de 68 meses, sendo que a média para o tempo de seguimento dos pacientes foi de 38,3 meses (desvio-padrão [DP]= 15 meses).

Não houve perda de seguimento de qualquer indivíduo da amostra.

Apenas um paciente realizou transplante cardíaco, tendo seus dados censurados a partir de então.

A estimativa para a incidência de morte com um ano de seguimento foi de 8,7%. A incidência de morte ao final do terceiro ano foi de 28,5% (figura 2).

Figura 2 - Probabilidade de sobrevida acumulada para a amostra total

Fonte: elaborado pelo autor.

3.4.1 Análise da associação entre as variáveis estudadas e risco de óbito

Inicialmente, calcularam-se as curvas de sobrevivência e procedeu-se à análise univariada, incluindo-se as variáveis demográficas e clínicas, bem como aquelas obtidas no TE e a FEVE pelo ecocardiograma. Na Tabela 4 estão detalhadas todas essas variáveis.

Tabela 4 - Variáveis incluídas nas análises univariadas

Variáveis
Clínicas e demográficas
Idade, gênero
Presença de Diabetes, hipertensão, dislipidemia, tabagismo
Classe funcional NYHA
Medicamentos
Betabloqueadores, inibidores da ECA, BRA, amiodarona, espironolactona
Ecocardiográficas
FEVE
Teste de esforço
FC em repouso, tempo de esforço, índice cronotrópico, recuperação da FC, Δ PA sistólica, recuperação PAS, TVNS

Fonte: elaborado pelo autor. BRA= bloqueadores dos receptores de angiotensina; NYHA= *New York Heart Association*; FC= frequência cardíaca; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Δ PA= diferença entre pressão sistólica no pico do esforço e repouso; recuperação PAS= diferença entre pressão sistólica nos minutos 1 e 3 da fase de recuperação; TVNS= taquicardia ventricular não-sustentada.

De acordo com os critérios pré-estabelecidos, apenas quatro dessas variáveis foram candidatas para o modelo final de regressão multivariada: o tempo de esforço no TE, a FC de repouso, o tratamento com amiodarona e a RFC. O tempo de esforço e a RFC foram analisadas como variáveis dicotômicas, considerando-se seus pontos de corte obtidos do grupo de estudo. Desse modo, de acordo com as análises univariadas, encontrou-se um risco de morte por qualquer causa significativamente menor naqueles indivíduos com tempo de esforço > 6,5 minutos, RFC \geq 8 bpm e em uso de amiodarona.

Os detalhes das análises univariadas para o desfecho óbito estão arrolados na Tabela 5.

Tabela 5 - Análises univariadas

Variável	HR	IC 95%	Valor-p
FC de repouso	0,944	0,886 - 1,007	0,081
Amiodarona	-	-	0,030
RFC	-	-	0,019
Tempo de esforço	-	-	0,011

Fonte: elaborado pelo autor. FC= frequência cardíaca; HR= *hazard ratio*; IC 95%= intervalo com 95% de confiança; RFC= recuperação da frequência cardíaca.

Então, procedeu-se a análise multivariada de Cox. Como esse modelo exige um conjunto completo de dados, um paciente foi excluído da análise por apresentar taquicardia supraventricular sustentada no pico do esforço, tornando imprecisa a medida da FC.

Conforme detalhado na tabela 6, permaneceram significativamente associadas ao menor risco de morte, e de maneira independente de outras variáveis de confusão, apenas o tempo de esforço > 6,5 minutos e a RFC \geq 8 bpm.

Tabela 6 - Modelo de regressão multivariada de Cox

Variável	HR	IC 95%	Valor-p
FC de repouso	0,960	0,897 - 1,027	0,232
Amiodarona	0,129	0,016 - 1,032	0,054
Tempo de esforço	0,286	0,086 - 0,952	0,041
RFC	0,146	0,036 - 0,585	0,007

Fonte: elaborado pelo autor. FC= frequência cardíaca; HR= *hazard ratio*; IC 95%= intervalo com 95% de confiança; RFC= recuperação da frequência cardíaca.

4 DISCUSSÃO

Os principais resultados encontrados nesse estudo foram que duas variáveis do TE estiveram associadas ao risco de morte por qualquer causa: a capacidade funcional e a recuperação da frequência cardíaca. Essa associação foi independente de variáveis demográficas, fatores de risco cardiovasculares convencionais, uso de medicamentos e de outras variáveis do TE. O uso de amiodarona esteve associado ao menor risco de morte nas análises univariadas. Porém, perdeu significância estatística nas análises multivariadas.

A IC causada pela doença de Chagas é considerada a forma mais letal da doença, levando ao óbito, muitas vezes, por quadros de descompensações agudas.^{24,25} No grupo do estudo, as duas maiores causas de óbito foram a IC descompensada e condições infecciosas. De fato, ocorre, em geral, uma sobreposição entre infecção e descompensação da IC. Existem trabalhos mostrando que até 50% das exacerbações da IC são causadas por infecções, em geral do trato respiratório, levando a uma alta mortalidade intra-hospitalar.⁹¹ Os mecanismos propostos estão, de modo geral, ligados ao processo inflamatório. Citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucinas, fator de necrose tumoral- α e proteína-C reativa podem aumentar a expressão de moléculas de adesão na superfície endotelial, promovendo a migração de leucócitos na íntima vascular. Esse é um processo que leva à oxidação lipoproteica, parte da cascata aterogênica. E ainda, a produção de interleucina 1- β durante a infecção aguda pode, por si só, causar depressão da contratilidade miocárdica pela ativação de uma via da esfingomielinase e alterações da via de produção de óxido nítrico, que pioram a responsividade do cardiomiócito ao estímulo β -adrenérgico. A elevação sustentada de citocinas também pode resultar em aceleração do remodelamento miocárdico.⁹²

Ao lado da IC descompensada, a morte súbita figura entre os principais eventos finais na cardiopatia chagásica. É reportado na literatura uma prevalência de morte súbita em indivíduos com cardiopatia chagásica que varia de 55% a 65%.^{69,87} No presente estudo se encontrou apenas dois (4,3%) casos que evoluíram com morte súbita, uma proporção bem inferior àquela relatada na literatura. Entretanto, salienta-se que os pacientes desses estudos foram recrutados, em geral, nas décadas de 1980 e 1990, quando haviam opções terapêuticas bem mais limitadas em relação às atuais, o que pode ter influenciado esses resultados. Realmente, há evidências

robustas que apontam para um significativo benefício de inibidores da ECA, betabloqueadores e os antagonistas de receptores da aldosterona na morbidade e na mortalidade de indivíduos com disfunção sistólica de VE, inclusive no que se refere à prevenção de morte súbita.⁹³⁻⁹⁵

Um estudo de revisão sistemática e metanálise conduzido por Peck et al. (Peck, Kah Yong 2014)⁹⁶ objetivou analisar o benefício da terapia medicamentosa para IC na mortalidade geral e morte súbita. Incluiu-se 14 ensaios clínicos randomizados com mais de 35 mil pacientes. Quanto ao efeito no risco de morte súbita, a metanálise mostrou redução significativa de 11% ($p=0,02$). Ao se estudar isoladamente o efeito da espironolactona, a redução do risco de morte súbita foi de 21% ($p=0,001$). Dos nossos pacientes, mais de 90% usavam betabloqueadores associados aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), e em torno de 70% usavam espironolactona. Apesar de não se ter encontrado ensaios clínicos randomizados incluindo especificamente indivíduos com IC por doença de Chagas, nossos resultados podem sugerir um efeito benéfico da terapia atual para IC na prevenção de morte súbita nesse grupo. A regulação autonômica cardíaca está frequentemente alterada na cardiomiopatia chagásica. No TE, a RFC pode ser usada para avaliar o controle autonômico cardíaco. Ela está ligada à reativação vagal após o exercício e o desequilíbrio do controle autonômico cardíaco tem sido associado à baixa RFC⁹⁷. Observou-se que no início da fase de esforço, em intensidades leve e moderada, o aumento da FC é mediado principalmente pela redução do tônus vagal, com pouca contribuição da atividade simpática. No exercício de alta intensidade, estima-se que o tônus vagal esteja reduzido em torno de 90%, sendo a ação adrenérgica a maior responsável pelo incremento da FC nesse período. Com a interrupção do esforço, demonstrou-se uma abrupta e intensa atividade parassimpática, conhecida como fase de rebote ou reativação vagal, e que é responsável pela rápida diminuição da FC⁹⁸.

4.1 Comparação entre os resultados apresentados e as informações obtidas com revisão de literatura

As informações sobre variáveis do TE como fatores prognósticos de eventos, especificamente na cardiomiopatia chagásica, são bastante limitadas.

Dentre os trabalhos, de Paola et al. (de Paola, Ângelo A. V. 1995)⁹⁹ realizaram estudo observacional longitudinal com objetivo de se avaliar o valor prognóstico de arritmias ventriculares induzidas pelo esforço. Incluiu-se, de maneira consecutiva, 69

pacientes com cardiopatia chagásica crônica que apresentassem, no Holter/24 horas, uma média de extrassístoles ventriculares acima de 10/hora ou um ou mais episódios de TVNS. A média da FEVE foi de 46,6% (DP 18,6), sendo que 2/3 dos casos tinham FEVE maior que 40%. Após um período de seguimento que durou, em média, 24 meses (DP 15), 12 indivíduos faleceram, sendo sete subitamente.

Observou-se um número maior de pacientes que evoluíram para morte súbita no grupo que apresentou TVNS no TE (sete mortes no grupo com TVNS e nenhuma no grupo sem TVNS; $p < 0,05$). Entretanto, nesse estudo não se analisou associação entre essa variável e morte súbita, bem como não se utilizou técnicas de análise de regressão múltipla, o que impossibilita a avaliação do valor independente da TVNS induzida pelo esforço.

De modo semelhante ao atual estudo, Mady et al. (Mady, C 1994)⁸⁹ analisaram apenas indivíduos com IC por doença de Chagas ($n= 104$). Os pacientes foram submetidos ao teste cardiopulmonar, com medida direta do consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx). O desfecho analisado foi óbito total. Durante o seguimento total de 47 meses, em torno de 50% dos pacientes faleceram, 64% subitamente. No modelo final de regressão multivariada, apenas duas variáveis permaneceram significativamente associadas ao maior risco de morte: a FEVE e o VO₂ máx. A classe funcional da NYHA teve associação limítrofe com o desfecho ($p= 0,057$), porém, na análise de regressão simples, foi uma variável fortemente associada ao maior risco de morte. No presente estudo, o tempo de esforço, que foi a variável usada para avaliar a capacidade funcional, esteve associado de modo independente com risco de óbito por todas as causas. A FEVE não mostrou associação significativa com o desfecho. Comparando-se os dois estudos com relação à classe funcional da NYHA, o trabalho citado incluiu pacientes mais gravemente sintomáticos, sendo que, aproximadamente 70% dos casos estavam nas classes III e IV. No nosso grupo, quase todos os casos (96%) estavam nas classes I e II, sendo que essa variável não apresentou qualquer associação com o desfecho estudado. Mais recentemente, Pedrosa et al. (Pedrosa, R C. 2011)⁸⁶ realizaram estudo observacional de coorte prospectivo, objetivando analisar o valor prognóstico das arritmias ventriculares induzidas pelo esforço. O desfecho analisado foi morte por causas cardiovasculares. O grupo foi constituído por 130 pacientes, com média de idade de 50,7 (DP 10,3) anos, 40,8% do sexo masculino e com 34 (26%) indivíduos com FEVE < 50%. Nenhum paciente apresentou TVNS induzida pelo esforço e,

durante o seguimento com mediana de 9,9 anos, 38 (29,2%) pacientes faleceram. No modelo de regressão geral, ajustado pela idade, as arritmias ventriculares induzidas pelo esforço não estiveram significativamente associadas ao desfecho (HR= 1,84; IC 95% 0,91 - 3,71; p= 0,09). Entretanto, verificou-se que houve interação entre o índice cardiotorácico na radiografia simples de tórax com as arritmias do esforço. Assim, quando se realizou o modelo de regressão ajustado para essa interação, houve uma associação significativa entre as arritmias induzidas pelo esforço com morte cardiovascular apenas naqueles com índice cardiotorácico aumentado ($\geq 0,5$; HR= 4,3 IC95% 1,6 - 11,4; p= 0,004). O grupo desse estudo diferiu do atual por ser mais jovem e apresentar a FEVE, na maioria dos casos, preservada. No nosso estudo, a presença de extrassístoles ventriculares frequentes ou TVNS não esteve associada ao maior risco de morte. No estudo atual não se utilizaram dados da radiografia de tórax dentre os parâmetros estudados. Entretanto, não consideramos maiores prejuízos ao estudo, pois há evidências na cardiopatia chagásica mostrando forte associação entre a área cardíaca na radiografia de tórax e a FEVE.⁶²

Não encontramos trabalhos associando a RFC ao risco de óbito em pacientes com cardiomiopatia chagásica e disfunção ventricular. Existem apenas estudos transversais analisando a RFC em indivíduos com cardiopatia chagásica sem disfunção ventricular. A exemplo, Alencar et al.¹⁰⁰ compararam parâmetros do TE entre 46 pacientes chagásicos com bloqueio de ramo direito (BRD), 65 indivíduos na forma indeterminada e 38 controles sadios. Mostraram que a RFC atenuada foi significativamente mais prevalente naqueles pacientes com BRD quando comparados ao grupo da forma indeterminada e controles.

A RFC tem sido uma variável amplamente estudada em diferentes cenários clínicos, incluindo indivíduos com e sem disfunção do VE. Podemos citar o trabalho de Nishiyama et al. (Nishiyama, Y 2010),¹⁰¹ estudando especificamente indivíduos com disfunção sistólica do VE, seguiram uma coorte de 136 pacientes por um período, em média, de 6,2 (DP 2,5) anos. Houve predomínio do sexo masculino (68,3%) e o grupo apresentou, em geral, disfunção leve do VE. Observaram-se 34 mortes (25%) durante o seguimento. No modelo multivariado final, a capacidade funcional, a RFC e a resposta deprimida da PA sistólica ao esforço foram as variáveis independentes associadas ao maior risco de morte por qualquer causa.

O tratamento com amiodarona esteve associado, no presente estudo, com risco menor de morte na análise univariada. Entretanto, é importante salientar que os estudos observacionais longitudinais têm por objetivo primordial a avaliação prognóstica. Questões referentes às intervenções terapêuticas devem ser endereçadas aos ensaios clínicos devidamente randomizados e controlados com placebo.

4.2 Vantagens do estudo

O presente trabalho teve um delineamento do tipo prospectivo, o que permite controlar alguns vieses. Todas as provas de esforço foram realizadas por um único observador com ampla experiência no método. Dessa forma, foi possível melhor controlar o viés de mensuração da pressão arterial durante o TE.

Pelo fato de não se ter medido diretamente o VO₂ máx, optou-se por expressar a capacidade funcional através do tempo total de esforço em minutos, e não por transformá-lo em VO₂ estimado. Isso possibilitou maior exatidão na mensuração da capacidade funcional.

As variáveis estudadas são facilmente obtidas de métodos não invasivos de menor custo e amplamente disponíveis, inclusive em pequenos centros e regiões onde a doença de Chagas é mais prevalente.

Optou-se por manter as medicações usuais para a realização do TE, dado que, nas avaliações com finalidade meramente prognóstica, vislumbra-se reproduzir o cotidiano dos indivíduos.

Estabeleceram-se valores de corte para as variáveis contínuas estudadas do TE. Optou-se por calcular esses valores baseados nos dados oriundos do próprio grupo e não de valores achados de outros trabalhos. E ainda, utilizaram-se técnicas estatísticas de regressão múltipla, que permitiram demonstrar o valor prognóstico independente das variáveis.

Iniciou-se a fase de seleção dos pacientes no ano de 2010. Esse fato propiciou estudar uma coorte na qual grande proporção dos indivíduos usava os medicamentos mais recentemente recomendados para o tratamento de IC.

4.3 Limitações do estudo

Nesse trabalho selecionaram-se apenas pacientes com disfunção sistólica do VE. Desse modo, nossos resultados não podem ser extrapolados para outros grupos com doença de Chagas ou outras causas de IC.

A coorte teve um número relativamente limitado de pacientes. Desse modo, apesar dos resultados terem alcançado significância estatística, os intervalos de confiança das variáveis independentes foram amplos, demonstrando a imprecisão dos resultados.

O tratamento medicamentoso não foi controlado ao longo do seguimento. Assim, as trocas de medicamentos, bem como alterações nas suas doses não foram analisadas. Entretanto, como o uso de medicamentos não esteve associado de modo independente ao risco de óbito, a influência desse fato nos nossos resultados deve ter sido mínima.

Essa pesquisa selecionou pacientes de um único centro. Assim sendo, a ampla validade externa dos nossos resultados deve ser testada por outros centros em regiões diversas.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que o TE pode ser um método útil na avaliação de risco de morte por todas as causas em pacientes com cardiomiopatia chagásica e disfunção ventricular esquerda, através da análise da RFC e da capacidade funcional.

REFERÊNCIAS¹

1. World Health Organization. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report in neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization; 2013.
2. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec* 2015 90(6): 33 - 44.
3. Dias JC, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97: 603 - 12.
4. Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (Suppl 1): 17 - 30.
5. Dias JCP, Ramos Júnior AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR et al. II Consenso brasileiro em doença de Chagas. *Epidemiol Serv Saúde* 2016; 25: 7 - 86.
6. Chagas' Disease Argentine Collaborative Transplant Consortium, Casadei D. Chagas' Disease and Solid Organ Transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 3354 - 3359.
7. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA et al. Risk Factors for Chagas' Disease Reactivation After Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 597 - 602.
8. Coura JR, Dias JC. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (Suppl 1): 31 - 40.
9. Camargo ME, Silva GR, Castilho EA, Silveira AC. Serological survey of the prevalence of Chagas' infection in Brazil, 1975/1980. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1984; 26: 192 - 204.
10. Silveira AC, Silva GR, Prata A. O Inquérito de soroprevalência da infecção chagásica humana (1975 - 1980). *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44 (supl 2): 33 - 9.
11. Akhavan D. Análise de custo-efetividade do programa de controle da doença de Chagas no Brasil: relatório final. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde; 1998.
12. Martins-Melo FR, Ramos Júnior AN, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop* 2014; 130: 167 - 74.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060 e projeção da população das Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2000-2030. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2013.
14. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos Júnior AN, Heukelbach J. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1508.
15. Martins-Melo FR, Ramos Júnior AN, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality due to Chagas disease in Brazil from 1979 to 2009: trends and regional differences. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6: 817 - 24.

¹ De acordo com estilo Vancouver 2016

16. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. *Bol Epidemiol* 2015; 46: 1 - 9.
17. Ministério da Saúde. Doença de Chagas: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção. Brasília, DF; 2019. Disponível em : www.saude.gov.br/saude-de-A-Z/doenca-de-chagas.
18. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Mortalidade. Taxas de mortalidade por doença de Chagas, por UF de residência, 2015 a 2017. Brasília, DF; 2019. Disponível em: portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/26/taxas-de-mortalidade-por-doenca-de-chagas—2015-a-2017.
19. Pan American Health Organization. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. Washington: Pan American Health Organization; 2006.
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA: technical report. Stockholm: ECDC; 2014.
21. Requena-Méndez A, Aldasoro E, Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DA, et al. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9: e0003540.
22. World Health Organization. Informal consultation on Chagas disease in the Western Pacific. Nagasaki, Japan: Meeting Report; 2011.
23. Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72: 247.
24. 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.
25. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy – Where do we stand after a hundred years? *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52: 300.
26. BREATHE Investigators. Rationale and design: BREATHE registry - I Brazilian Registry of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100: 390.
27. Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM, Pereira BB, Pedrosa RC. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102: 456-464.
28. Rassi A Jr, Rassi JG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 76: 75.
29. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira Barretto AC, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77: 59.
30. Ribeiro AL, Rocha MO. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31: 301.
31. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, De Cecco F et al. Exercise stress testing as a predictor of progression of early chronic Chagas heart disease. *Heart* 2006; 92: 403.
32. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect. Dis* 2001; 1: 92.
33. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianiuk M, Gusmán S, Barral JM et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex

- and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart* 2003; 89: 1186.
34. Dutra WO, Gollob KJ. Current concepts in immunoregulation and pathology of human Chagas disease. *Curr. Opin. Infect. Dis* 2008; 21: 287.
 35. Wallukat G, Saravia SGM, Haberland A, Bartel S, Araujo R, Valda G et al. Distinct patterns of autoantibodies against G-protein-coupled receptors in Chagas' cardiomyopathy and megacolon. Their potential impact for early risk assessment in asymptomatic Chagas' patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 463.
 36. Campelo V, Dantas RO, Simões RT, Mendes-Júnior CT, Sousa SMB, Simões AL et al. TNF microsatellite alleles in Brazilian Chagasic patients. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3334.
 37. Fernández-Mestre MT, Montagnani S, Layrresse Z. Is the CCR5-59029-G/G genotype a protective factor for cardiomyopathy in Chagas disease? *Hum. Immunol* 2004; 65: 725.
 38. Calzada JE, Nieto A, Beraún Y, Martín J. Chemokine receptor CCR5 polymorphisms and Chagas' disease cardiomyopathy. *Tissue Antigens* 2001; 58: 154.
 39. Köberle F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas' disease. *Gut* 1963; 4: 399.
 40. Mott KE, Hagstrom JWC. The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. *Circulation* 1965; 31: 273.
 41. Alcântara FG. Denervação dos gânglios cardíacos intramurais e cervico-torácicos na moléstia de Chagas. *Rev Goiana Med* 1970; 16: 159.
 42. Oliveira JSM. A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *Am Heart J* 1985; 110: 1092.
 43. Medei EH, Nascimento JH, Pedrosa RC, Carvalho AC. Role of autoantibodies in the physiopathology of Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91: 257.
 44. Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically "silent" Chagas' disease. A hypothesis. *Int J Cardiol* 1997; 58: 263.
 45. Rossi MA, Gonçalves S, Ribeiro-dos-Santos R. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice: the potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. *Am J Pathol* 1984; 114: 209.
 46. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease in the United States. *N Engl J Med* 1991; 325: 763.
 47. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Júnior L, Maciel BC, Bellina CR et al. Myocardial perfusion defects in chronic Chagas' disease. Assessment with thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 780.
 48. Torres FW, Acquatella H, Condado J, Dinsmore R, Palacios I. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995; 129: 995.
 49. Simões MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Maciel BC, Marin-Neto JA. Chagas' heart patients without cardiac enlargement have impaired epicardial coronary vasodilation but no vasotonic angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 394A.
 50. Andrade ZA, Andrade SG, Correa R, Sadigursky M, Ferrans VJ. Myocardial changes in acute *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Pathol* 1994; 144: 1403.
 51. Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, Rocha A, Rocha A. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Rev Soc Bras Med Trop* 1975; 9: 269.

52. Prata A, Andrade Z, Guimarães AC - Chagas' heart disease. In: Shaper AG, Hutt MSR, Fejfar Z, eds. - Cardiovascular Disease in the Tropics. London: British Medical Association, 1974: 264.
53. Kumar R, Kline L, Abelman W. Experimental *Trypanosoma cruzi* myocarditis. Relative effects upon the right and left ventricles. *Am J Pathol* 1969; 57: 31.
54. Oliveira JSM, Araújo RRC, Mucillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 147.
55. Oliveira JSM, Oliveira JAM, Frederique Jr U, Lima-Filho EC. Apical aneurysm of Chagas's heart disease. *Br Heart J* 1981; 46: 432.
56. Andrade ZA. The canine model of Chagas' disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1984; 79(suppl): 77.
57. Rossi MA. Patterns of myocardial fibrosis in idiopathic cardiomyopathies and chronic Chagasic cardiopathy. *Can J Cardiol* 1991; 7: 287.
58. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343:1388.
59. Carvalho AC, Tlanowitz HB, Wittner M, Dermietzel R, Roy C, Hertzberg E, et al. Gap junction distribution is altered between cardiac myocytes infected with *Trypanosoma cruzi*. *Circ Res* 1992; 70:733.
60. Rassi Jr A, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: A systematic review of observational studies. *Circulation* 2007; 115: 1101.
61. Nunes MCP, Carmo AAL, Rocha MOC, Ribeiro AL. Mortality prediction in Chagas' heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10: 1173.
62. Rodriguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H, Catalioti F, Davalos V V, Gomez-Mancebo JR et al. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas' disease. *Echocardiography* 1998; 15: 271.
63. 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.
64. Leite LR, Fenelon G, Simoes A Jr, Silva GG, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic Chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 567.
65. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994; 43: 27.
66. Rassi Jr A, 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.
67. Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinalli-Neto A, da Rocha BF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA. Effects of β -blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2011; 151: 205.
68. Theodoropoulos TA, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol* 2008; 128: 22.
69. Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1236.
70. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleig AC, Ramos NB et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective

- electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 1987; 75: 1140.
71. Benchimol-Barbosa PR, Tura BR, Barbosa EC, Kantharia BK. Utility of a novel risk score for prediction of ventricular tachycardia and cardiac death in chronic Chagas disease - the SEARCH-RIO study. *Braz J Med Biol Res* 2013; 46: 974.
 72. Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martínez O, González R. Prognostic indicators of chronic Chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol* 1991; 30: 195.
 73. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004; 90: 655.
 74. Bestetti RB, Otaviano AP, Fantini JP, Cardinalli-Neto A, Nakazone MA, Nogueira PR. Prognosis of patients with chronic systolic heart failure: Chagas disease versus systemic arterial hypertension.
 75. Benchimol-Barbosa PR. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 167.
 76. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease in the United States. *N Engl J Med* 1991; 325: 763.
 77. Costa SA, Rassi S, Freitas EMM, Gutierrez NS, Boaventura FM, Sampaio LPC et al. Prognostic Factors in Severe Chagasic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* 2017; 108: 246.
 78. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology* 1996; 87: 481.
 79. Nunes MP, Colosimo EA, Reis RC, Barbosa MM, Silva JLP, Barbosa F et al. Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E/e' ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 634.
 80. Nunes MC, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 127: 372.
 81. Lima-Costa MF, Cesar CC, Peixoto SV, Ribeiro AL. Plasma B-type natriuretic peptide as a predictor of mortality in community-dwelling older adults with Chagas disease: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 190.
 82. Saravia SG, Haberland A, Bartel S, Araujo R, Valda G, Reynaga GG et al. Cardiac troponin T measured with a highly sensitive assay for diagnosis and monitoring of heart injury in chronic Chagas disease. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 243.
 83. Cunha-Neto E, Nogueira LG, Teixeira PC, Ramasawmy R, Drigo SA, Goldberg AC et al. Immunological and non-immunological effects of cytokines and chemokines in the pathogenesis of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (Suppl. 1): 252.
 84. Sarabanda AV, Marin-Neto JA. Predictors of mortality in patients with Chagas' cardiomyopathy and ventricular tachycardia not treated with implantable cardioverter-defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34: 54.

85. Ribeiro AL, Rocha MO, Terranova P, Cesarano M, Nunes MD, Lombardi F. T-wave amplitude variability and the risk of death in chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 799.
86. Pedrosa RC, Salles JHG, Magnanini MMF, Bezerra DC, Bloch KV. Prognostic value of exercise-induced ventricular arrhythmia in Chagas' heart disease. *PACE* 2011; 34: 1492.
87. Mady C, Cardoso RH, Barreto AC, 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.
88. Ritt LE, Carvalho AC, Feitosa GS, Pinto-Filho JA, Andrade MVS, Feitosa-Filho GS et al. Cardiopulmonary exercise and 6-min walk tests as predictors of quality of life and long-term mortality among patients with heart failure due to Chagas disease. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4584.
89. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1553.
90. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 164.
91. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, Fuchs S. Predictors and outcomes of infection related hospital admissions of heart failure patients. *PloS one* 2013; 8: e72476.
92. Bhatt AS, DeVore AD, Hernandez AF, Mentz RJ. Can vaccinations improve heart failure outcomes? Contemporary data and future directions. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 194.
93. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667.
94. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709.
95. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 598.
96. Peck KY, Lim YZ, Hopper I, Krum H. Medical therapy versus implantable cardioverter-defibrillator in preventing sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure: A meta-analysis of > 35,000 patients. *Int J Cardiol* 2014; 173: 197.
97. Imai k, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1529-35.
98. Arai Y, Saul P, Albrecht P, Hartley H, Lilly LS, Cohen RJ et al. Modulation of Cardiac Autonomic Activity During and Immediately After Exercise. *Am J Physiol.* 1989; 256: H132-41.
99. De Paola AAV, Gomes JA, Terzian AB, Miyamoto MH, Martinez EE. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death

- in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Br Heart J* 1995; 74: 293.
100. Alencar MCN, Rocha MOC, Lima MMO, Costa HS, Sousa, GR, Carneiro RCB et al. Heart rate recovery in asymptomatic patients with Chagas disease. *PLOS One* 2014; 9: e100753.
 101. Nishiyama Y, Morita H, Harada H, Katoh A, Adachi H, Koga Y et al. Systolic blood pressure response to exercise as a predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Int Heart J* 2010; 51: 111.

APÊNDICE - Termo de consentimento livre e esclarecido

Centro: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Pesquisador: Sandro Pinelli Felicioni

Número do paciente:

Iniciais do paciente:

Você está sendo convidado a participar dessa pesquisa médica porque queremos descobrir se o resultado de um exame chamado teste de esforço tem a capacidade de prever o curso da sua doença.

Caso você concorde em participar dessa pesquisa você deverá fazer esse teste de esforço, também chamado de teste ergométrico. Esse exame é realizado em uma esteira ergométrica (dessas que temos em academias) após o preparo da sua pele com uma pequena lixa apropriada e colocação de adesivos no peito. Então, você deverá caminhar calmamente na esteira, seguindo as orientações que o médico irá lhe dar e, caso você agüentar, poderá até correr na esteira. Nesse teste, você deve fazer esforço até próximo do limite do seu cansaço, quando o médico interromperá o exame. Durante todo o teste você terá seus batimentos cardíacos analisados através de um monitor cardíaco e a sua pressão será medida de tempos em tempos. Após você ter feito o teste de esforço é importante manter atualizados seu endereço e telefones junto ao instituto, pois estaremos avaliando o seu estado de saúde por um prazo que pode durar até 5 anos.

Enquanto você caminha na esteira poderá sentir aceleração no coração, tonturas, falta de ar, escurecimento na vista, desmaios e dores nas pernas ou no peito e, ainda existe o risco de aparecerem arritmias no coração, derrame cerebral, infarto e parada cardíaca, além de aumentos exagerados na pressão ou queda de pressão. Porém, o exame será realizado dentro de um hospital, por médico experiente e dispondo de todas as condições para atendimento e medicações de emergência. E, fazendo esse exame, você terá o benefício de se poder descobrir alterações no seu coração, como arritmias ou vasos entupidos, que poderão ser tratados precocemente, o que lhe trará grandes vantagens no futuro.

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo. Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que

isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo muito menos em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você, e caso isso venha a acontecer, seu tratamento continuará sendo feito normalmente pelo seu médico.

O investigador clínico, Dr. Sandro Pinelli Felicioni , tel. 5085-6042, irá responder todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no tel. 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos, bem como os benefícios que posso apresentar. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

assinatura do paciente

data e hora

assinatura do investigador

data e hora