

Enrico de Francisco Magnani
Suelen Cristina Silva de Oliveira

**RELEVÂNCIA DAS ALTERAÇÕES MIOCÁRDICAS NA CAPACIDADE
FUNCIONAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
CHAGÁSICA**

Belo Horizonte
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional/UFMG
2022

Enrico de Francisco Magnani
Suelen Cristina Silva de Oliveira

**RELEVÂNCIA DAS ALTERAÇÕES MIOCÁRDICAS NA CAPACIDADE
FUNCIONAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
CHAGÁSICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Fisioterapia da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Fonseca Lemos de Oliveira

Coorientadora: Thayrine Rosa Damasceno

Belo Horizonte
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional/UFMG
2022

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final da cardiomiopatia chagásica crônica e está diretamente relacionada à miocardite difusa, dilatação ventricular e à fibrose reparativa encontrada no tecido cardíaco infectado. Com seu desenvolvimento, há uma consequente redução da capacidade cardiorrespiratória e o aparecimento de sintomas como a fadiga e a dispneia aos esforços. Entretanto, pouco se sabe a respeito dos fatores preditivos dessa redução da capacidade funcional na IC chagásica. Este trabalho teve como objetivo avaliar a capacidade funcional e identificar os fatores determinantes da redução do consumo pico de oxigênio ($VO_{2\text{pico}}$) em pacientes com IC de etiologia chagásica. Trata-se de um estudo observacional utilizando 101 pacientes com IC chagásica, submetidos ao exame clínico, teste de esforço cardiopulmonar (TECP) e ecocardiograma como parte da avaliação clínica padrão. A normalidade dos dados foi analisada com o teste Kolmogorov-Smirnov. Foi feita análise de correlação de Pearson ou Spearman entre $VO_{2\text{pico}}$ e os achados dos exames, e então submetidos à análise de regressão linear múltipla para identificar os preditores independentes associados ao $VO_{2\text{pico}}$. O $VO_{2\text{pico}}$ se associou à idade ($r=0,44$; $p<0,001$), sexo masculino ($p<0,001$), classe funcional (CF-NYHA, $r=0,53$; $p<0,001$), FEVE ($r=0,51$; $p<0,001$), diâmetro diastólico do VE ($r = -0,36$; $p<0,05$), diâmetro do átrio esquerdo ($r=-0,34$; $p<0,05$), índice de massa do VE ($r=-0,28$; $p=0,006$) e onda E ($r=-0,33$; $p<0,01$). Na análise multivariada, somente a idade, gênero masculino, FEVE e onda E permaneceram associados ao $VO_{2\text{pico}}$ com R^2 ajustado= 0,66. Nos pacientes que foram possíveis a avaliação da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP, $n=45$) e a função sistólica do ventrículo direito (TAPSE, $n=55$), foi observada correlação significativa do $VO_{2\text{pico}}$ com a PSAP ($r=0,59$; $p<0,0001$) e não houve correlação com a TAPSE ($p= 0,056$). Em conclusão, a capacidade funcional em pacientes com IC de etiologia chagásica é influenciada pela idade, o sexo, a função sistólica e diastólica do VE, além da PSAP.

Palavras chave: Teste de exercício cardiopulmonar. Cardiomiopatia chagásica crônica. Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is the final way of the chronic Chagas cardiomyopathy, and it is directly related to diffuse myocarditis, ventricular dilatation and reparative fibrosis. With its development, there is a consequent reduction in functional capacity and the appearance of symptoms such as fatigue and dyspnea on exertion. However, little is known about the factors that determine such reduction in functional capacity in chagasic HF. The objective of the present study is to evaluate the functional capacity and identify the predictive factors of the reduction of the maximum oxygen consumption (VO_{2peak}) in patients with chagasic HF. This is an observational study using 101 patients with chagasic HF, who underwent clinical examination, cardiopulmonary exercise test (CPET) and echocardiography as part of the standard clinical evaluation. Data normality was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. The association between VO_{2peak} and clinical or echocardiographic variables were analyzed by Pearson or Spearman correlation coefficients. Multivariable linear regression analysis was used in order to identify independent clinical and echocardiographic predictors associated with peak VO_{2peak} . VO_{2peak} was associated with age ($r=0.44$; $p<0.001$), male gender ($p<0.001$), functional class (FC-NYHA, $r=0.53$; $p<0.001$), LVEF ($r=0.51$; $p<0.001$), LV diastolic diameter ($r=-0.36$; $p<0.05$), left atrium diameter ($r=-0.34$; $p<0.05$), LV mass index ($r=-0.28$; $p=0.006$) and E wave ($r=-0.32$; $p=0.01$). In the multivariate analysis, only age, male gender, LVEF and E wave remained independently associated with VO_{2peak} with adjusted $R^2=0.66$. In patients who were able to assess pulmonary artery systolic pressure (PASP, $n=45$) and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE, $n=55$), the VO_{2peak} correlated significantly with PASP ($r=-0.60$, $p<0.001$) and did not correlate with TAPSE ($p=0.056$). In conclusion, patients with chagasic HF, age, male gender, LV systolic and diastolic function, as well as pulmonary hypertension influence functional capacity.

Keywords: Cardiopulmonary Exercise Test. Chronic Chagas cardiomyopathy. Heart Failure.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3 MÉTODOS.....	11
3.1 Delineamento Geral do Estudo	11
3.2 Critérios de inclusão	11
3.3 Critérios de exclusão.....	11
3.4 Ecocardiograma.....	11
3.5 TECP.....	12
3.6 Análise estatística.....	12
4 RESULTADOS	14
5 DISCUSSÃO	17
6 CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS.....	22
ANEXO 1.....	26

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é endêmica em vários países da América Latina e afeta cerca de 8 milhões de pessoas em todo o mundo. Causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*, é transmitida de forma vetorial, transfusional, placentária e oral. No entanto, o contato com as fezes dos vetores *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Panstrongylus megistus* é a forma mais comum de transmissão da doença (WHO, 2010). Considerada uma relevante questão de saúde pública, essa patologia apresenta elevada morbidade e mortalidade e acomete principalmente populações em condições socioeconômicas desfavoráveis (PEREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

Após a infecção, a doença se manifesta em duas fases distintas: aguda e crônica (BERN, 2015). A fase aguda dura em torno de 4 a 8 semanas, com o aparecimento de sintomas (em cerca de 10% dos indivíduos) a partir da primeira semana após a inoculação (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010). Já a fase crônica se desenvolve entre 2 e 3 décadas após a infecção e pode se manifestar de diversas formas, sendo a cardiomiopatia chagásica a mais agressiva (MARIN-NETO; CUNHA-NETO; MACIEL; SIMÕES, 2007).

A forma cardíaca da doença de Chagas é denominada cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), e vem sendo amplamente estudada devido à fatalidade de seu desfecho nos pacientes que a desenvolvem. Suas manifestações clínicas derivam de quatro síndromes essenciais: arritmias, manifestações anginosas, eventos tromboembólicos e insuficiência cardíaca. Essas manifestações geralmente, porém não necessariamente, coexistem no mesmo paciente (SIMÕES, 2018).

É inevitável a presença de arritmias, atriais ou ventriculares, pois o dano cardíaco causado pelo *T. cruzi* atinge tecidos especializados no impulso e na condução elétrica miocárdica, o que causa o comprometimento dos nós sinusal e atrioventricular, feixe de His e fibras de Purkinje. Esses comprometimentos resultam nos mais diversos tipos de arritmias e bloqueios atrioventriculares e intraventriculares evidenciados pelo eletrocardiograma ou pelo holter, e podem ou não ser acompanhados de manifestações anginosas, que também é considerada uma das síndromes da CCC e têm sido

relacionadas aos distúrbios da microcirculação decorrentes do avanço da doença (SIMÕES, 2018; MARIN-NETO; CUNHA-NETO; MACIEL; SIMÕES, 2007).

Ainda, fazem parte das quatro síndromes essenciais os eventos tromboembólicos, decorrentes de aneurismas ventriculares usualmente apicais, em conjunto com anormalidades regionais da contratilidade da parede miocárdica que desembocam na formação e liberação de trombos murais, causadores do conhecido acidente vascular encefálico e outros eventos decorrentes do tromboembolismo (ECHEVERRÍA; MARCUS; NOVICK; SOSA-ESTANI *et al.*, 2020; SIMÕES, 2018). Por fim, a síndrome foco do presente estudo, a insuficiência cardíaca, que está diretamente relacionada à miocardite crônica difusa, a dilatação ventricular e a fibrose reparativa encontrada no tecido cardíaco. Com seu desenvolvimento, é comum que sintomas como a fadiga e dispneia aos esforços apareçam, impactando diretamente na capacidade funcional e na qualidade de vida desse perfil de pacientes. Além disso, ao realizar exames físicos pode-se encontrar sinais de cardiomegalia, desvio do ictus cordis e alterações nas bulhas cardíacas (ECHEVERRÍA; MARCUS; NOVICK; SOSA-ESTANI *et al.*, 2020; HIGUCHI; DE MORAIS; PEREIRA BARRETO; LOPES *et al.*, 1987; MARIN-NETO; CUNHA-NETO; MACIEL; SIMÕES, 2007).

O quadro de insuficiência cardíaca apresentado pelos indivíduos com a doença de Chagas tem como principais sintomas fadiga e dispneia (PEREIRA, 2012). A intensidade de sintomas durante a avaliação clínica e a sintomatologia apresentada durante o esforço são utilizadas para classificar os indivíduos pela New York Heart Association (NYHA) em quatro classes: classe I - ausência de sintomas durante atividades cotidianas, com limitação para esforços semelhante à esperada em indivíduos saudáveis; classe II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas; classe III - sintomas desencadeados por atividades menos intensas que as cotidianas; classe IV - sintomas em repouso, relacionados à gravidade da insuficiência cardíaca e à menor capacidade funcional máxima (BENNETT; RIEGEL; BITTNER; NICHOLS, 2002).

Estudos demonstram a importância e a capacidade prognóstica de variáveis como a classe funcional, a capacidade funcional, mensurada principalmente pelo VO_{2pico} coletado através do teste de esforço cardiopulmonar (TECP) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), analisada pelo exame de ecocardiografia, todos possuindo uma forte relação com a sobrevida de pacientes acometidos pela cardiomiopatia

chagásica crônica (MADY; CARDOSO; BARRETTO; LUZ *et al.*, 1994). Além disso, a redução da capacidade funcional está associada à concomitante queda da qualidade de vida, especialmente devido às barreiras nos âmbitos sociais, laborais e consequentemente psicológicos da pessoa (ALMEIDA; OLIVEIRA; FIGUEIREDO; OLIVEIRA *et al.*, 2022; FIALHO; TURA; SOUSA; OLIVEIRA *et al.*, 2012).

A avaliação da capacidade funcional pode ser feita através de testes diretos e indiretos, sendo importante mensurar a função cardíaca para a adequada monitorização clínica e execução de intervenções apropriadas (PEREIRA, 2012). O TECP é o método de avaliação do desempenho cardiorrespiratório considerado padrão ouro dentre os testes que se propõem avaliar a capacidade funcional e aeróbica, devido ao seu alto poder de análise da resposta ao exercício, e que geram informações importantes para a tomada de decisões clínicas de intervenção e reabilitação em pacientes com alterações do sistema cardiovascular, pulmonar e musculoesquelético (PEREIRA, 2012). Trata-se de um procedimento não invasivo realizado em esteira rolante ou cicloergômetro, em protocolo de intensidade gradativa até a exaustão ou interrupção por sintomas, visando a segurança do indivíduo submetido ao teste. Além disso, é feito simultaneamente ao eletrocardiograma e à análise dos gases ventilados, ponto chave para a mensuração do volume de oxigênio (VO_2) durante o exercício físico (GUAZZI; ADAMS; CONRAADS; HALLE *et al.*, 2012; HERDY; RITT; STEIN; ARAÚJO *et al.*, 2016), além de outras variáveis que possibilitam uma avaliação prognóstica completa, entretanto trata-se de um teste extremamente oneroso e de difícil acesso.

O ecocardiograma (ECO) é um exame utilizado como ferramenta diagnóstica capaz de analisar os aspectos morfológicos cardíacos, miocárdio, pericárdio, valvas e grandes vasos, bem como averiguar a parte hemodinâmica funcional do fluxo sanguíneo, tornando-o extremamente importante na vivência clínica devido a sua capacidade avaliativa e relativo baixo custo. É feito através de um sistema de ultrassom, e também pode ser visualizado de forma tridimensional pela reconstrução de aquisições seriadas do ECO-2D (WENDY TSANG, 2017), sendo amplamente utilizado na investigação de doença arterial coronariana (DAC), valvopatias, hipertensão pulmonar e cardiomiopatia hipertrófica (GUAZZI; ADAMS; CONRAADS; HALLE *et al.*, 2012; MARWICK, 2003).

A realização do ECO geralmente é padronizada, com imagens adquiridas no modo bidimensional, em escala de cinza, com o indivíduo posicionado em decúbito dorsal e lateral esquerdo. Através da incidência longitudinal da janela ecocardiográfica paraesternal esquerda são feitas as medidas dos diâmetros das cavidades, o diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo (DSVE), diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo (DDVE), espessura do septo interventricular e da parede inferolateral. A FEVE pode ser calculada através dos diâmetros cavitários de VE utilizando o método de Teichholz ou pelo método biplanar de Simpson, caso haja alterações na contração segmentar (LANG; BADANO; MOR-AVI; AFILALO *et al.*, 2015).

Atualmente, pouco se sabe a respeito dos fatores clínicos e ecocardiográficos preditores da capacidade funcional na insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e quais fatores estão relacionados à diminuição do $VO_{2\text{pico}}$ durante o esforço.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a capacidade funcional, a função e a morfologia cardíaca, para identificar e os fatores preditores da redução do consumo pico de oxigênio ($VO_{2\text{pico}}$) em pacientes com IC de etiologia chagásica.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a capacidade funcional dos pacientes com IC chagásica através do TECP;
- Avaliar a função e morfologia cardíaca através do ecocardiograma;
- Verificar as variáveis clínicas e ecocardiográficas que se associam com o $VO_{2\text{pico}}$;
- Verificar os preditores independentes do $VO_{2\text{pico}}$;
- Criar uma fórmula de predição do $VO_{2\text{máx}}$ utilizando variáveis clínicas e do ecocardiograma, sem que haja necessidade da realização do TECP.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento Geral do Estudo

Trata-se de um estudo observacional e parte de um projeto de mestrado, realizado após a devida aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (em anexo 1), conforme determinado na resolução número 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo envolveu indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, com diagnóstico de IC de etiologia chagásica (positividade em dois exames sorológicos com técnicas distintas), submetidos ao TECP sintoma-limitado para avaliação diagnóstica ou prognóstica no Laboratório de Fisiologia do Exercício da Divisão de Cardiologia do Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Todos os voluntários foram submetidos a exame clínico, teste de esforço cardiopulmonar (TECP) e ao ecocardiograma.

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes que realizaram o exame clínico, a ecocardiografia e o TECP em um intervalo de 1 ano, desde que o status clínico do paciente tivesse se mantido estável nesse período. Foram selecionados indivíduos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou reduzida em classes funcionais da NYHA I-IV.

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos deste estudo, indivíduos que apresentassem critérios de descompensação da insuficiência cardíaca, ou instabilidade hemodinâmica. Também foram excluídos os pacientes que não estivessem com a terapia medicamentosa otimizada ou que apresentaram alguma internação hospitalar há pelo menos 12 semanas prévias ao TECP.

3.4 Ecocardiograma

O exame ecocardiográfico bidimensional convencional foi realizado seguindo as recomendações da sociedade Americana de ecocardiografia (LANG *et al.*, 2015) com o paciente em decúbito lateral esquerdo para a aquisição de projeções convencionais, incluindo aquelas dedicadas a análise do ventrículo direito e de eixos curtos do

ventrículo esquerdo basal, médio e apical. A aquisição das imagens foi guiada pelos traçados eletrocardiográficos disponíveis no equipamento.

As medidas ecocardiográficas foram: 1. Medidas de quantificação cavitária, como o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro do átrio esquerdo (AE), espessura do septo interventricular, espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, espessura relativa da parede e índice de massa do ventrículo esquerdo, 2. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pela regra de Simpson Modificada; 3. Velocidade de ondas do Doppler tecidual em anel tricuspídeo e mitral, 4. Pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), e 5. Excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE).

3.5 TECP

O teste foi realizado em esteira rolante ou cicloergômetro considerando as características dos indivíduos, mediante a aplicação de um protocolo de esforço incremental. As variáveis cardiorrespiratórias foram medidas respiração a respiração, utilizando-se um sistema de medidas metabólicas (Ultima CPX - MedGraphics). Foram registrados ainda o traçado de eletrocardiográfico de 12 derivações, a frequência cardíaca, o comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica, frequência respiratória (FR), ventilação pulmonar (VE), consumo de O_2 (VO_2), produção de CO_2 (VCO_2), frações expiradas de CO_2 (PET CO_2) e de O_2 (PET O_2). Foram calculados o quociente de trocas respiratórias (RER) e equivalentes ventilatórios (VE/VO_2 , VE/VCO_2). A eficiência ventilatória para eliminar gás-carbônico foi avaliada pela inclinação do VE/VCO_2 (VE/VCO_{2slope}). Outras variáveis obtidas no teste também foram analisadas, como o VO_2 no limiar de anaerobiose, a inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) e o pulso de oxigênio (Pulso de O_2). Os exames foram realizados até a exaustão física ou até o aparecimento de critérios ergoespirométricos ou clínicos de interrupção do teste.

3.6 Análise estatística

A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão (distribuição normal) ou mediana e faixa interquartil (distribuição não normal), e as variáveis categóricas são apresentadas como número absoluto e frequência relativa. Variáveis categóricas foram

comparadas pelo teste Qui-quadrado. A comparação de duas variáveis com distribuição não normal foi realizada pelo teste não-paramétrico de Wilcoxon e a comparação de duas variáveis com distribuição normal, o Teste T de Student. A análise de associação entre o $VO_{2\text{pico}}$ e as variáveis clínicas e ecocardiográficas foi realizada através da análise de correlação de Pearson ou Spearman, dependendo das distribuições das variáveis.

Foi realizada a análise de regressão linear multivariada (*backward steps*) para identificar os preditores independentes associados ao $VO_{2\text{max}}$ nos diferentes grupos. O nível de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas com o auxílio do programa SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL), e os gráficos foram elaborados com o software GraphPad Prism, versão 6.01 (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA). A partir do melhor modelo de regressão, foi elaborada uma fórmula de predição do $VO_{2\text{máx}}$ e então submetida à análise de concordância gráfica de Bland-Altman.

4 RESULTADOS

Foram selecionados 101 indivíduos para participar do estudo, dentre eles 56 homens e 45 mulheres. A mediana da idade dos participantes foi de 57 (45 ó 66) anos e a maioria apresentava NYHA classe I, totalizando 39,6%. A mediana da FEVE foi de 40% (26 - 61,5) e a média do $VO_{2\text{pico}}$ 16,78 ml.kg.min (\pm 6,0). A maioria dos pacientes utilizava pelo menos um dos medicamentos, sendo 68% de betabloqueadores, 75,3% de inibidores de IECA ou BRA e 63,9% de diuréticos.

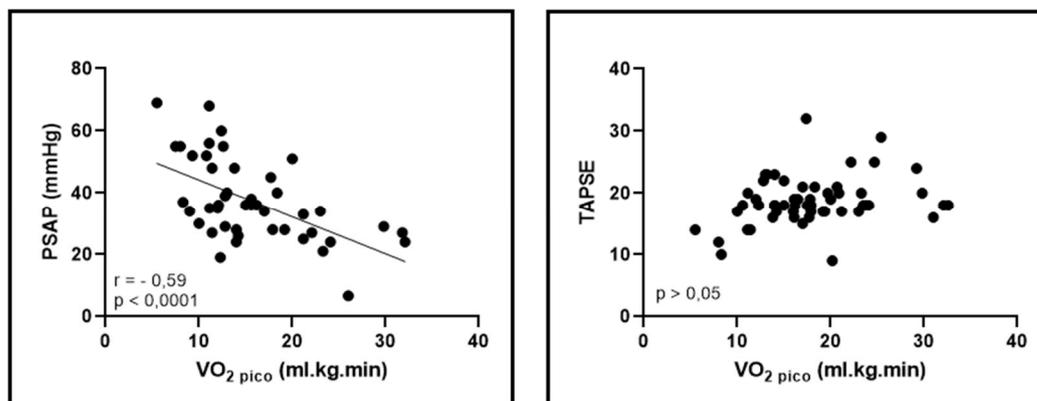
Tabela 1 ó Características dos participantes (n = 101).

Variáveis	Média ou mediana
Idade (anos)	57 (45 - 66)
Sexo masculino	56 (55,44%)
IMC (Kg/m ²)	25,7 \pm 4,6
$VO_{2\text{pico}}$ (ml.kg.min)	16,78 \pm 6,0
VE/VCO ₂ <i>slope</i> (l/min)	33 (27,4 - 41)
PetCO _{2pico} (mmHg)	35,6 \pm 7,7
Beta Bloqueador (%)	66 (68%)
Inibidores de IECA ou BRA (%)	73 (75,3%)
Diuréticos (%)	62 (63,9%)
FEVE (%)	40% (26 - 61,5)
Diâmetro diastólico do VE (mm)	59 (52 - 67)
Diâmetro do átrio (mm)	48 \pm 6,04
Índice de massa do VE (g/m)	125,05 (100,35 - 161,13)
Classe funcional NYHA	
I	40 (39,6%)
II	30 (29,7%)
III	28 (27,7%)

Dados apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana: faixa interquartil, ou número absoluto e porcentagem. IMC: Índice de massa corporal; $VO_{2\text{pico}}$: consumo pico de oxigênio; VE/ VCO_2 slope: relação entre a VE plotada no eixo Y e VCO_2 no eixo X; $PetCO_{2\text{pico}}$: pico da pressão parcial de dióxido de carbono na porção final da expiração; IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: Bloqueadores de receptores da angiotensina. VE: ventrículo esquerdo; NYHA: Classificação Funcional da *New York Heart Association*.

O $VO_{2\text{pico}}$ se associou à idade, gênero masculino, classe funcional (CF-NYHA), FEVE ($r=0,51$; $p<0,001$), diâmetro diastólico do VE (DDVE, $r=-0,36$; $p<0,05$), diâmetro do átrio esquerdo (LA, $r=-0,34$; $p<0,05$), índice de massa do VE ($r=-0,28$; $p<0,01$) e onda E ($r=-0,33$; $p<0,01$). Na análise multivariada, somente a idade, gênero masculino, FEVE e onda E permaneceram associados ao $VO_{2\text{pico}}$ com R^2 ajustado = 0,66. Nos pacientes que foram possíveis a avaliação da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e a função sistólica do ventrículo direito (TAPSE), foi observado que há correlação significativa do $VO_{2\text{pico}}$ com a PSAP ($r=0,60$, $p<0,001$), porém não há correlação com a TAPSE ($p=0,054$).

Gráfico 1 - correlação do $VO_{2\text{pico}}$ com PSAP e TAPSE.

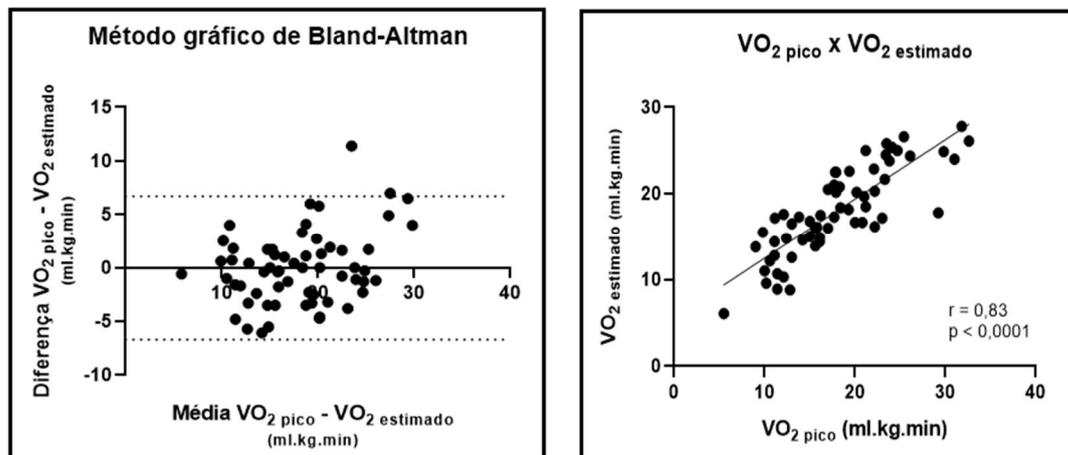


PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; TAPSE: função sistólica do ventrículo direito; $VO_{2\text{pico}}$: consumo pico de oxigênio.

A fórmula para predição do $VO_{2\text{estimado}}$ obtida através da regressão multivariada foi aplicada a todos os 61 participantes que possuíam os dados ecocardiográficos necessários para a realização do modelo, seu resultado mostrou uma forte correlação ($r=0,83$; $p=0,0001$) com o $VO_{2\text{pico}}$ analisado através do TECP. A análise de concordância empregada através do gráfico de Bland-Altman mostrou uma diferença

média de 0,005 e desvio padrão $\pm 3,42$, com os limites de confiança de 6,71 e -6,70. Na análise de dispersão, houve correlação positiva ($r = 0,31$; $p = 0,012$) entre os valores da média das duas medidas e os valores da diferença obtidas.

Gráfico 2 - correlação do $VO_{2\text{pico}}$ com $VO_{2\text{estimado}}$.



$VO_{2\text{pico}}$: consumo pico de oxigênio.

Fórmula de predição do $VO_{2\text{estimado}}$

$$Y = 20,592 + (-0,204) * (\text{idade}) + 3,448 * (\text{código de gênero}) + 0,149 * (\text{FEVE}) + (-0,044) * (\text{Onda E})$$

Código de gênero: 1 - Feminino, 2 - Masculino.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, pacientes com IC de etiologia chagásica foram submetidos ao exame clínico e ao ecocardiograma para a identificação dos preditores do consumo de oxigênio pico medido diretamente pelo TECP. Os principais resultados deste estudo, sugerem que a redução da capacidade funcional de indivíduos chagásicos possui relação direta com a função e morfologia cardíaca. Em adição, o modelo multivariado mostrou que a idade, o gênero, a FEVE e a onda E são preditores independentes do $VO_{2\text{pico}}$. Além disso, a PSAP está associada ao $VO_{2\text{pico}}$ nessa população.

Em 1957, Mitchell, Sproule e Chapman (MITCHELL; SPROULE; CHAPMAN, 1958) começaram a levantar hipóteses de que o consumo máximo de oxigênio estaria relacionado a capacidade cardíaca e ao aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio. Já em 1967, Holmgren descreveu os determinantes cardiorrespiratórios da aptidão cardiovascular, e juntamente com Beeckmans desenvolveram na época uma equação que permitia a análise das variáveis que contribuía para avaliar a capacidade cardiovascular (HOLMGREN, 1967). Atualmente, o $VO_{2\text{pico}}$ é definido pela equação de Fick e obtido de forma direta através dos resultados do TECP. Essa variável estabelece os limites do sistema cardiopulmonar, sendo, portanto, o que determina a capacidade funcional de um indivíduo. Dessa forma, o teste de esforço máximo é usado a mais de 50 anos para coletar diagnósticos, fornecer informações a respeito da estrutura e função cardíaca, além de auxiliar no manejo clínico (BALADY; ARENA; SIETSEMA; MYERS *et al.*, 2010). Portanto, trata-se de um exame clínico padrão ouro para análise da capacidade funcional, porém demanda alta qualificação profissional para sua aplicação e alto custo.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é uma variável ecocardiográfica comumente utilizada na vivência clínica como forma de ferramenta de estratificação de pacientes com insuficiência cardíaca. Pacientes que apresentam FEVE igual ou superior a 50% são considerados como ICFEP (FE preservada), os que possuem FE entre 41 e 49%, ICFEI (FE intermediária), e os que estão abaixo dos 40% geralmente são considerados ICFER (FE reduzida), porém não se trata de uma variável determinante da redução da capacidade funcional na insuficiência cardíaca de etiologia não-chagásica, e os sintomas de fadiga e dispneia são sintomas independentes à essas variáveis (CLARK; POOLE-WILSON; COATS, 1996; HUMMEL; BUGATTI; DAMMAN; WILLEMSSEN *et al.*,

2012). Entretanto, a FEVE tem sido alvo de estudos na insuficiência cardíaca chagásica, principalmente sua relação com a capacidade funcional. Estudos como o de MADY (1994) demonstram a importância e a capacidade prognóstica da FEVE, possuindo uma forte relação com a sobrevivência de pacientes portadores da cardiomiopatia chagásica crônica (MADY; CARDOSO; BARRETTO; LUZ *et al.*, 1994).

Uma das hipóteses surgidas na tentativa de elucidar a influência da FEVE na capacidade funcional no paciente chagásico está relacionada à diminuição de perfusão muscular periférica. Esta hipótese parte do pressuposto de que a queda da fração de ejeção e sua consequente redução perfusional sistêmica se procederá com a redução da perfusão cerebral, aumento da atividade simpática muscular causando vasoconstrição, diminuição de fluxo sanguíneo e perfusão muscular de membros inferiores e superiores. Por conseguinte, haverá a redução de fibras musculares oxidativas (tipo 1), que utilizam a via aeróbica para seu funcionamento, e o aumento da proporção corporal de fibras glicolíticas, acarretando o menor consumo de oxigênio durante o esforço. Em adição aos fatores apresentados, a população chagásica proveniente de áreas endêmicas com características rurais e carência socioeconômica sofrem de desnutrição e disfunções nutricionais também resultantes da insuficiência cardíaca, fator que está diretamente ligado à redução da massa muscular nessa população (FONSECA; GARFIAS MACEDO; EBNER; DOS SANTOS *et al.*, 2020; SARMENTO; ANTUNES-CORREA; ALVES; BACURAU *et al.*, 2021; TAVARES; LAGE; BOCCHI; ISSA, 2022).

Assim como a função sistólica, a função diastólica é alvo de estudos na insuficiência cardíaca de modo geral. Em um estudo cuja população amostral era constituída de 47 homens com diagnóstico de cardiomiopatia dilatada, sendo 22 deles de etiologia isquêmica e 25 não isquêmica, Lapu-Bula *et al.*, 1999 perceberam que nos pacientes analisados, o $VO_{2\text{pico}}$ está melhor correlacionado com o enchimento diastólico do que com a função sistólica do VE (LAPU-BULA; ROBERT; DE KOCK; D'HONDT *et al.*, 1999). Smart e colaboradores (2005) estudaram 95 pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, seja por doença arterial coronariana ou causas desconhecidas, e obtiveram como um de seus achados que a velocidade diastólica tende a diminuir com o aumento da capacidade funcional (SMART; HALUSKA; LEANO; CASE *et al.*, 2005). Encontrar a Onda E como uma variável preditora do $VO_{2\text{pico}}$ nos mostra a função diastólica como um fator importante a ser avaliado. Fisiopatologicamente a

cardiomiopatia chagásica tem sido relacionada a um perfil de disfunção diastólica, influenciando de forma negativa no prognóstico da doença e aumentando o risco de mortalidade. Além disso a correlação encontrada do $VO_{2\text{pico}}$ com diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo corrobora a hipótese de a disfunção diastólica cumprir um papel importante na redução da capacidade cardiorrespiratória do paciente.

É consenso na comunidade acadêmica a relação inversa que a capacidade funcional possui com a idade. Estudos recentes como o de Pravio (2021) concluíram, em comum com este trabalho, através da análise de regressão linear multivariada, que a idade influencia significativamente na capacidade funcional (ROIBAL PRAVIO; BARGE CABALLERO; BARBEITO CAAMAÑO; PANIAGUA MARTIN *et al.*, 2021). Diversos autores explanam esse fenômeno com base em fatores fisiológicos inerentes ao envelhecimento, como a redução de massa muscular e da força em consequência do desuso e do baixo nível de atividade física em seu dia a dia (DALEY; SPINKS, 2000; WILMORE, 1991). Também são descritas alterações morfológicas cardiovasculares com o avançar da idade, o aumento da rigidez arterial devido à diminuição da complacência das grandes artérias, degeneração das células endoteliais, aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo e da circunferência das valvas cardíacas (ALVIM; SANTOS; BORTOLOTTI; MILL *et al.*, 2017; MARÍN, 1995). Por fim, o sistema respiratório também sofre as consequências do envelhecimento. Estima-se que a capacidade vital sofre um decréscimo de aproximadamente 50% dos 30 aos 70 anos de idade, influenciando de forma inevitável na capacidade aeróbica do indivíduo (BLOCKER, 1992; SMITH; GILLIGAN, 1983).

Assim como a idade, o sexo também é um fator determinante do consumo máximo de oxigênio, sendo estabelecido na literatura a partir de questões fisiológicas e anatômicas que explicam a tendência de o $VO_{2\text{pico}}$ ser menor no sexo feminino, como menor quantidade de massa magra e maior acúmulo de tecido adiposo, impactando negativamente no índice de prevalência de obesidade em mulheres. Além disso, diferenças morfológicas na câmara do ventrículo esquerdo e menor complacência sistólica e diastólica também influenciam em sua capacidade cardiorrespiratória máxima (BEALE; MEYER; MARWICK; LAM *et al.*, 2018; PALAU; DOMÍNGUEZ; NÚÑEZ, 2019).

Como descrito anteriormente, a doença de Chagas é uma parasitose endêmica em áreas rurais e de carência socioeconômica. Estudos como o de Marques e colaboradores (2021) mostraram que a cardiomiopatia chagásica é geralmente encontrada em pessoas com menor nível educacional e que vivem na linha da pobreza (MONSALVE-LARA; LILIOSO; VALENÇA-BARBOSA; THYSSEN *et al.*, 2021). Também foi mostrado que as técnicas de mensuração do consumo máximo de oxigênio são técnicas onerosas e que requerem maior nível de instrução profissional para sua realização, incompatível com a realidade das populações em questão. Portanto a fórmula de predição do VO_{2pico} proposta neste estudo traz uma solução economicamente viável e factível na vivência clínica das instituições que se propõem a trabalhar com esse perfil de pacientes, facilitando na análise prognóstica da doença e guiando seu tratamento e reabilitação cardiovascular.

As limitações deste estudo estão ligadas à dificuldade da obtenção de dados em algumas variáveis, portanto nem todos os dados estavam presentes em parte dos pacientes, diminuindo o número da amostra para esses parâmetros.

6 CONCLUSÃO

Em pacientes com IC de etiologia chagásica, a idade, o sexo, a função sistólica e diastólica do VE, são fatores preditores da capacidade funcional. Além disso, a PSAP possui uma forte relação com o $VO_{2\text{pico}}$ encontrado nestes pacientes, indicando a possibilidade da influência da hipertensão pulmonar na redução da capacidade cardiorrespiratória.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, I.; OLIVEIRA, L. F. L.; FIGUEIREDO, P. H. S.; OLIVEIRA, R. D. B. *et al.* The health-related quality of life in patients with Chagas disease: the state of the art. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.55, p. e0657, 2022.

BENNETT, J. A.; RIEGEL, B.; BITTNER, V.; NICHOLS, J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. **Heart Lung**, 31, n. 4, p. 262-270, Jul-Aug 2002.

BERN, C. Chagas' Disease. **N Engl J Med**, v.373, n. 5, p. 456-466, 2015.

PEREIRA, Danielle Aparecida Gomes. SAMORA, Giane Amorim Ribeiro; LAGE, Susan Martins; ALENCAR, Maria Clara Nomam; PARREIRA, Verônica Franco; BRITTO, Raquel Rodrigues. Functional capacity of heart failure patients evaluated by cardiopulmonary exercise test and New York Heart Association class. **Fisioterapia e Pesquisa**, v.1, n.19, p. 52-56, 2012.

ECHEVERRÍA, L. E.; MARCUS, R.; NOVICK, G.; SOSA-ESTANI, S. *et al.* WHF IASC Roadmap on Chagas Disease. **Glob Heart**, v.15, n. 1, p. 26, 2020.

FONSECA, G.; GARFIAS MACEDO, T.; EBNER, N.; DOS SANTOS, M. R. *et al.* Muscle mass, muscle strength, and functional capacity in patients with heart failure of Chagas disease and other aetiologies. **ESC Heart Fail**, v.7, n. 5, p. 3086-3094, Oct 2020.

FIALHO, P. H.; TURA, B. R.; SOUSA, A. S.; OLIVEIRA, C. R. *et al.* Effects of an exercise program on the functional capacity of patients with chronic Chagas' heart disease, evaluated by cardiopulmonary testing. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.45, n. 2, p. 220-224, Mar-Apr 2012.

GUAZZI, M.; ADAMS, V.; CONRAADS, V.; HALLE, M. *et al.* EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. **Circulation**, v.126, n. 18, p. 2261-2274, Oct 30 2012.

HERDY, A. H.; RITT, L. E.; STEIN, R.; ARAÚJO, C. G. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. **Arq Bras Cardiol**, v.107, n. 5, p. 467-481, Nov 2016.

HIGUCHI, M. L.; DE MORAIS, C. F.; PEREIRA BARRETO, A. C.; LOPES, E. A. *et al.* The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. **Clin Cardiol**, v.10, n. 11, p. 665-670, Nov 1987.

LANG, R. M.; BADANO, L. P.; MOR-AVI, V.; AFILALO, J. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v.16, n. 3, p. 233-270, Mar 2015.

MADY, C.; CARDOSO, R. H.; BARRETTO, A. C.; LUZ, P. L. da *et al.* Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**, v.90, n. 6, p. 3098-3102, Dec 1994.

SIMÕES, M. V.; André Schmidt, Káryta Suely Macedo Martins, José Antonio Marin-Neto. Chagas Disease Cardiomyopathy. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v.2, n.31, p. 173-189, 2018.

MARIN-NETO, J. A.; CUNHA-NETO, E.; MACIEL, B. C.; SIMÕES, M. V. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v.115, n. 9, p. 1109-1123, Mar 6 2007.

MARWICK, T. H. Stress echocardiography. **Heart**, v.89, n. 1, p. 113-118, Jan 2003.

PEREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. **Lancet**, v.391, n. 10115, p. 82-94, Jan 6 2018.

RASSI, A., Jr.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, v.375, n. 9723, p. 1388-1402, Apr 17 2010.

WENDY TSANG, R. M. L. 3D Echocardiography: Principles of Image Acquisition, Display, and Analysis. *In: The Practice of Clinical Echocardiography*. 5. ed. Elsevier, 2017.

WHO, W. H. O. **First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases**. 2010.

ALVIM, R. D. O.; SANTOS, P. C. J. L.; BORTOLOTTI, L. A.; MILL, J. G. *et al.* Arterial Stiffness: Pathophysiological and Genetic Aspects. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v.30, n. 5, p. 433-441, 2017.

BALADY, G. J.; ARENA, R.; SIETSEMA, K.; MYERS, J. *et al.* Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. **Circulation**, v.122, n. 2, p. 191-225, 2010.

BEALE, A. L.; MEYER, P.; MARWICK, T. H.; LAM, C. S. P. *et al.* Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **Circulation**, v.138, n. 2, p. 198-205, 2018.

BLOCKER, W. P., JR. Maintaining functional independence by mobilizing the aged. **Geriatrics**, v.47, n. 1, p. 42, 48-50, 1992.

CLARK, A. L.; POOLE-WILSON, P. A.; COATS, A. J. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. **J Am Coll Cardiol**, v.28, n. 5, p. 1092-1102, 1996.

DALEY, M. J.; SPINKS, W. L. Exercise, mobility and aging. **Sports Med**, v.29, n. 1, p. 1-12, 2000.

HOLMGREN, A. Cardiorespiratory determinants of cardiovascular fitness. **Can Med Assoc J**, v.96, n. 12, p. 697-705, 1967.

HUMMEL, Y. M.; BUGATTI, S.; DAMMAN, K.; WILLEMSSEN, S. *et al.* Functional and hemodynamic cardiac determinants of exercise capacity in patients with systolic heart failure. **Am J Cardiol**, v.110, n. 9, p. 1336-1341, Nov 1 2012.

LAPU-BULA, R.; ROBERT, A.; DE KOCK, M.; D'HONDT, A. M. *et al.* Relation of exercise capacity to left ventricular systolic function and diastolic filling in idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v.83, n. 5, p. 728-734, Mar 1 1999.

MADY, C.; CARDOSO, R. H.; BARRETTO, A. C.; DA LUZ, P. L. *et al.* Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**, v.90, n. 6, p. 3098-3102, 1994.

MARÍN, J. Age-related changes in vascular responses: a review. **Mech Ageing Dev**, v.79, n. 2-3, p. 71-114, Apr 14 1995.

MITCHELL, J. H.; SPROULE, B. J.; CHAPMAN, C. B. The physiological meaning of the maximal oxygen intake test. **J Clin Invest**, v.37, n. 4, p. 538-547, Apr 1958.

MONSALVE-LARA, J.; LILIOSO, M.; VALENÇA-BARBOSA, C.; THYSSEN, P. J. *et al.* The risk of oral transmission in an area of a Chagas disease outbreak in the Brazilian northeast evaluated through entomological, socioeconomic and schooling indicators. **Acta Trop**, v.215, p. 105803, Mar 2021.

PALAU, P.; DOMÍNGUEZ, E.; NÚÑEZ, J. Sex differences on peak oxygen uptake in heart failure. **ESC Heart Failure**, v.6, n. 5, p. 921-926, 2019.

ROIBAL PRAVIO, J.; BARGE CABALLERO, E.; BARBEITO CAAMAÑO, C.; PANIAGUA MARTIN, M. J. *et al.* Determinants of maximal oxygen uptake in patients with heart failure. **ESC Heart Fail**, v.8, n. 3, p. 2002-2008, Jun 2021.

SARMENTO, A. O.; ANTUNES-CORREA, L. M.; ALVES, M.; BACURAU, A. V. N. *et al.* Effect of exercise training on cardiovascular autonomic and muscular function in subclinical Chagas cardiomyopathy: a randomized controlled trial. **Clin Auton Res**, v.31, n. 2, p. 239-251, Apr 2021.

SMART, N.; HALUSKA, B.; LEANO, R.; CASE, C. *et al.* Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: Role of filling pressure and systolic and diastolic function. **American Heart Journal**, v.149, n. 1, p. 152-158, 2005/01/01/2005.

SMITH, E. L.; GILLIGAN, C. Physical Activity Prescription for the Older Adult. **Phys Sportsmed**, v.11, n. 8, p. 91-101, Aug 1983.

TAVARES, L. C. A.; LAGE, S. H. G.; BOCCHI, E. A.; ISSA, V. S. Undernutrition and Cachexia in Patients with Decompensated Heart Failure and Chagas Cardiomyopathy: Occurrence and Association with Hospital Outcomes. **Arq Bras Cardiol**, v.118, n. 1, p. 3-11, Jan 2022.

WILMORE, J. H. The aging of bone and muscle. **Clin Sports Med**, v.10, n. 2, p. 231-244, Apr 1991.

SARMENTO, A. O.; ANTUNES-CORREA, L. M.; ALVES, M.; BACURAU, A. V. N. *et al.* Effect of exercise training on cardiovascular autonomic and muscular function in subclinical Chagas cardiomyopathy: a randomized controlled trial. **Clin Auton Res**, v.31, n. 2, p. 239-251, Apr 2021.

TAVARES, L. C. A.; LAGE, S. H. G.; BOCCHI, E. A.; ISSA, V. S. Undernutrition and Cachexia in Patients with Decompensated Heart Failure and Chagas Cardiomyopathy: Occurrence and Association with Hospital Outcomes. **Arq Bras Cardiol**, v.118, n. 1, p. 3-11, Jan 2022.

ANEXO 1



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



CÓPIA

Ribeirão Preto, 11 de maio de 2017.

Ofício nº 1401/2017
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 4033/2017

08
A

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **"CORRELAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DE DIFERENTES MÉTODOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DA CLASSE FUNCIONAL DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE E O RESULTADO DO TESTE CARDIOPULMONAR EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 449ª Reunião Ordinária realizada em 08/05/2017, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 1.0 de 29/03/2017.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o *sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo.*

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentadas a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
EDUARDO RUBIO AZEVEDO
PROF. DR. MARCUS VINÍCIUS SIMÕES (Orientador)
Depto. de Clínica Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário - Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto - SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FMA-00002733, IRB-00002188 e
Registro Plataforma Brasil CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br