

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA**  
**E MEDICINA TROPICAL**

**O VALOR PROGNÓSTICO DA EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM PACIENTES COM**  
**MIOCARDIOPATIA DILATADA**

**FERNANDA RODRIGUES DE ALMEIDA**

**Belo Horizonte - MG**

**2018**

**FERNANDA RODRIGUES DE ALMEIDA**

**O VALOR PROGNÓSTICO DA EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM PACIENTES COM  
MIOCARDIOPATIA DILATADA**

Tese apresentada para o programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes.

Coorientadora: Dra. Maria Clara Noman de Alencar.

**Belo Horizonte-MG-Brasil  
Faculdade de Medicina / UFMG  
2018**

A447v Almeida, Fernanda Rodrigues de.  
O valor prognóstico da eficiência ventilatória em pacientes com miocardiopatia dilatada [manuscrito]. / Fernanda Rodrigues de Almeida. -- Belo Horizonte: 2018.  
65f.: il.  
Orientador: Maria do Carmo Pereira Nunes.  
Coorientador: Maria Clara Noman de Alencar.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
  
1. Cardiomiopatia Dilatada. 2. Doença de Chagas/complicações. 3. Teste de Esforço. 4. Ventilação Pulmonar. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Alencar, Maria Clara Noman de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.  
NLM: WG 280

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Dr. Jaime Arturo Ramírez

**Vice-Reitora:** Profa. Dra Sandra Regina Goulart Almeida

**Pró-Reitora da Pós-Graduação:** Profa. Dra Denise Maria Trombert de Oliveira

**Pró-Reitora de Pesquisa:** Profa. Adelina Martha dos Reis

## **FACULDADE DE MEDICINA**

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Humberto José Alves

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

**Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Selmo Geber

**Chefe do Departamento de Clínica Médica:** Profa. Valéria Maria Augusto

## **COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:**

### **INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho (Coordenador)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Subcoordenador)

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Unaí Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Pollyana Anício Magalhães Gontijo – Representante Discente

## **Dedicatória**

Dedico esse trabalho a minha família que acredita na potência do estudo  
Aos meus amigos que compreenderam amorosamente minha ausência, mesmo quando meu  
corpo estava presente

Em especial, dedico a tese ao meu amado Henrique, que mesmo sem entender, aceitou:

Todos os momentos que em casa não brinquei com você;

Todos os dias em que você pediu que ficássemos juntos e eu não pude estar presente...

Você é a fonte inesgotável de inspiração e de incentivo para que eu continue construindo  
essa trajetória

***Com amor e profunda gratidão!***

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus agradeço pela presença constante.

A minha mãe Judite e a minha irmã Soraya, que são exemplos de força, caráter e determinação em minha vida, e ao meu cunhado Marcelo, exemplo de profissional e muitas vezes um pai para mim, agradeço imensamente e reafirmo: amo muito vocês.

Ao Henrique, meu filho, e Marcelinha, minha sobrinha, agradeço por renovarem minha alegria e esperança em um mundo melhor.

A minha família: Samuel (meu marido e amor), Preta (minha sogra e mãe), Maca (meu sogro e pai), Sarinha (minha cunhada e irmã), Jean (meu cunhado e ídolo) Saulinho e Baltazar (irmãozinhos caçulas): agradeço por me aceitarem do jeito que sou, com as minhas loucuras e as minhas fragilidades, e por me ensinarem mais sobre o amor e a arte da convivência. Vocês me tornaram uma pessoa melhor.

Às vovós Preta, Judite e Hélia e Manu por cuidarem com tanto zelo do Henriquinho para mim.

À querida Sarinha, em especial, agradeço pela ajuda inestimável durante a realização da tese.

Aos meus amigos irmãos: Silinhas, Aninha, Ju, Renatinho e Drizinha agradeço pela presença e apoio constantes em tudo o que faço! Perdão pela minha ausência.

A minha querida amiga Cecília, companheira de luta diária: obrigada por ser minha amiga psicóloga.

Agradeço aos meus Primos (Gê meu irmão e amigo) e Ed (companheira de todas as

horas) e à tia Lúcia e ao Tio Jusa pela força e pelas orações.

À querida prima Dircélia, agradeço pelo seu carinho e extremo zelo para comigo.

A minha orientadora Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes (querida Carminha): as palavras não conseguem descrever a minha gratidão! Você é um anjo enviado por Deus em minha vida, minha amiga e mestre. Seu conhecimento, sua simplicidade, seu carinho, seu otimismo.... Você é uma pessoa muito especial e iluminada e agradeço a oportunidade de conviver com você aprendendo cada dia um pouco mais. O seu jeito de falar até as coisas mais duras com toda delicadeza, remetem ao zelo de mãe... Obrigada!

A minha coorientadora Dra. Maria Clara Noman de Alencar (Clarinha), agradeço pelo carinho e atenção constantes. Seu método, rigor e compromisso com a verdade concretizaram um exemplo de retidão profissional e de caráter inabalável... Obrigada!

Ao Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha pelo seu comprometimento com a assistência clínica aos pacientes com doença de Chagas e com a pesquisa.

Ao meu querido amigo Omar pelo apoio e incentivo durante a nossa pesquisa.

Aos pacientes, que aceitaram participar desse estudo e o tornaram real. Aos Funcionários do 5º andar do Hospital das Clínicas e aos acadêmicos que ajudaram a concretizar este projeto!

*“Nesse mundo não existe verdade universal. Uma mesma verdade pode apresentar diferentes fisionomias. Tudo depende das decifrações feitas através de nossos prismas intelectuais, filosóficos, culturais e religiosos”.*

**Dalai Lama**



## RESUMO

**Introdução:** Apesar do atual controle da sua transmissão, a doença de Chagas (DC) permanece sendo um grave problema de saúde pública, com elevada taxa de morbimortalidade. A miocardiopatia é a complicação mais temível na DC, por ser uma das principais etiologias de insuficiência cardíaca com prognóstico sombrio. A identificação dos pacientes com miocardiopatia dilatada de alto risco para eventos adversos é fundamental para se estabelecer estratégias terapêuticas diferenciadas com possível impacto no prognóstico. Nesse contexto, a eficiência ventilatória, expressa pela razão entre a ventilação e a produção de gás carbônico, está alterada em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Vários estudos relacionaram a eficiência ventilatória à ocorrência de eventos adversos, com valor prognóstico superior à capacidade funcional. A eficiência ventilatória pode ser avaliada através da inclinação da relação  $\Delta VE/\Delta VCO_2$  ou pela razão do  $VE/VCO_2$  medida no limiar estimado de lactato ( $VE/VCO_{2LL}$ ). Estudos anteriores demonstraram que a inclinação da relação  $\Delta VE/\Delta VCO_2$  está fortemente associada a eventos adversos, mas o valor prognóstico da razão  $VE/VCO_{2LL}$  ainda não se encontra definido nos pacientes com IC. Dessa forma, o presente estudo foi desenhado para se verificar os determinantes do  $VE/VCO_{2LL}$  e avaliar o impacto prognóstico dessa variável nos pacientes com IC secundária às miocardiopatias dilatadas de etiologia chagásica e idiopática.

**Materiais e Métodos:** Pacientes com miocardiopatia dilatada de etiologia chagásica e idiopática foram submetidos ao exame clínico, avaliação ecocardiográfica e ao teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), sintoma limitado. Vários parâmetros do TCPE foram medidos, incluindo  $VO_2$  de pico, inclinação da relação  $\Delta VE/\Delta VCO_2$  e o  $VE/VCO_{2LL}$ . O desfecho avaliado durante o seguimento foi combinado, definido por morte, internação por IC, acidente vascular cerebral isquêmico ou necessidade de transplante cardíaco.

**Resultados:** Foram incluídos 79 pacientes com miocardiopatia dilatada, 52 (66%) secundária à DC, e 27 (34%) idiopática, com idade de  $51 \pm 14$  anos. Cinquenta e nove pacientes estavam em classe funcional da NYHA de II e III. A maioria estava em uso de betabloqueadores (87,3%) e 84,8% em uso de IECA e/ou BRA. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de  $38 \% \pm 10\%$  e a função ventricular direita avaliada pela fração de mudança de área foi de  $49 \% \pm 15\%$ . Todos os pacientes realizaram o TCPE, sem complicações, com tempo de esforço de  $522 \pm 38$  minutos. A inclinação da relação  $\Delta VE/\Delta VCO_2$  foi de  $34,8 \pm 7,2$  e do  $VE/VCO_{2LL}$  foi de  $30,9 \pm 4,6$ . Subsequentemente, foram avaliados os fatores associados ao  $VE/VCO_{2LL}$ . Os fatores associados ao  $VE/VCO_{2LL}$  foram a classe funcional da NYHA ( $p=0,007$ ), volume atrial esquerdo ( $p<0,001$ ) e a função ventricular direita estimada pelo Doppler tecidual ( $p=0,030$ ), ajustado por sexo e idade. Durante um seguimento de  $17,3 \pm 8,4$  meses, 18 eventos adversos ocorreram, incluindo 6 mortes, 5 internações por IC, 6 acidente vascular cerebral isquêmico e um paciente foi submetido ao transplante cardíaco de urgência. Na análise multivariada pelo modelo de regressão de Cox, incluindo a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a relação  $E/e'$ , pressão arterial pulmonar, etiologia da miocardiopatia dilatada, a razão  $VE/VCO_{2LL}$ , foi preditora independente de eventos adversos (HR 1,21; 95% CI 1,10-1,33,  $p<0,001$ ), após ajuste para o uso de betabloqueadores. **Conclusão:** A razão  $VE/VCO_{2LL}$  associou-se independentemente à classe funcional da NYHA, ao volume atrial esquerdo e à função ventricular direita, apresentando valor prognóstico adicional nos pacientes com miocardiopatia dilatada.

## ABSTRACT

**Introduction:** Despite the current control of its transmission, Chagas disease (ChD) remains a serious public health problem, with a high morbidity and mortality rates. Cardiomyopathy is the most frequent complication in ChD, being one of the main etiologies of heart failure with poor prognosis. Identification of patients with dilated cardiomyopathy who are at high risk for adverse events is fundamental to establish differentiated therapeutic strategies with possible impact on the prognosis. In this context, ventilatory efficiency, expressed by the ratio between ventilation and carbon dioxide production, is altered in patients with heart failure. Several studies have associated ventilatory efficiency with the occurrence of adverse events, with prognostic value stronger than functional capacity. The ventilatory efficiency can be evaluated by  $VE/VCO_{2\text{ slope}}$  or by the  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  ratio at lactate threshold ( $VE/VCO_{2\text{ AT}}$ ). Previous studies have demonstrated that the  $VE/VCO_{2\text{ slope}}$  is strongly associated with adverse events, but the prognostic value for  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  has not been defined in patients with heart failure. Thus, the present study was designed to verify the determinants of  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  and to evaluate the prognostic impact of this variable in patients with heart failure secondary to dilated cardiomyopathies due to Chagas (ChCM) and idiopathic etiology (ICM). **Materials and Methods:** Patients with ChCM and ICM underwent clinical examination, echocardiographic evaluation and cardiopulmonary exercise test (CPET) symptom-limited. Several CPET parameters were measured, including  $VO_{2\text{ peak}}$ ,  $VE/VCO_{2\text{ slope}}$ , and  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$ . The outcome evaluated during follow-up was combined, defined by death, hospitalization for heart failure, ischemic stroke or need for heart transplantation. **RESULTS:** We included 79 patients, mean age of  $51 \pm 14$  years, with dilated cardiomyopathy, 52 (66%) secondary to ChD, and 27 (34%) ICM. Fifty-nine patients were in NYHA functional class II and III. The majority were using beta-blockers (87.3%) and 84.8% with ACE inhibitors and / or ARBs. The left ventricular ejection fraction was  $38\% \pm 10\%$  and the right ventricular function assessed by the fractional area change was  $49\% \pm 15\%$ . All patients underwent CPET, without complications, with an exercise time of  $522 \pm 38$  minutes. The  $VE/VCO_{2\text{ slope}}$  was  $34.8 \pm 7.2$  and  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  was  $30.9 \pm 4.6$ . Subsequently, the factors associated with  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$

were evaluated. The factors associated with  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  were NYHA functional class ( $p = 0.007$ ), left atrial volume ( $p < 0.001$ ) and right ventricular function estimated by tissue Doppler ( $p = 0.030$ ), adjusted for sex and age. During a follow-up of  $17.3 \pm 8.4$  months, 18 adverse events occurred, including 6 deaths, 5 heart failure hospitalizations, 6 ischemic strokes, and one patient underwent emergency heart transplantation. In the multivariate analysis by the Cox regression model, including the left ventricular ejection fraction, the E/e' ratio, pulmonary artery pressure, etiology of the dilated cardiomyopathy,  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  was an independent predictor of adverse events (HR 1.21; 95% CI 1.10-1.33,  $p < 0.001$ ), after adjustment for beta-blockers use. **Conclusion:**  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  was independently associated with NYHA functional class, left atrial volume and right ventricular function, and presented additional prognostic value in patients with dilated cardiomyopathy.

## ABREVIATURAS

AE: Átrio esquerdo

AFI: *Automatic Function Imaging*

AO: Aorta

ASE: American Society of Echocardiography

AT: Anaerobic threshold

COEP: Comitê de Ética em Pesquisa

DC: Doença de Chagas

DC: Doença de Chagas

DIP: Doença Infecciosa e Parasitária

FE: Fração de ejeção

FE: Fração de ejeção

HC: Hospital das Clínicas

IC: Insuficiência cardíaca

LL: Limiar estimado de lactato

LV: Left ventricle

MCh: Miocardiopatia chagásica dilatada

MDI: Miocardiopatia idiopática dilatada

MR: Mitral regurgitation

ms: Milissegundo

NYHA: *New York Heart Association*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PETCO<sub>2</sub>: Pressão expirada de dióxido de carbono

PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar

RV: Right ventricle

SBP: Systolic blood pressure

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SUS: Sistema Único de Saúde

TCPE: Teste Cardiopulmonar de Exercício

*T.cruzi*: *Trypanosoma cruzi*

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

VCO<sub>2</sub>: Liberação pulmonar de dióxido de carbono

VD: Ventrículo direito

VE: Ventilação minuto

VE: Ventrículo esquerdo

VEVCO<sub>2AT</sub>: Equivalente ventilatório para dióxido de carbono no limiar de lactato

VO<sub>2</sub>: Captação pulmonar de oxigênio

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                                                                 | <b>12</b> |
| <b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>                                                                                                                       | <b>13</b> |
| 2.1 Epidemiologia.....                                                                                                                                    | 13        |
| 2.2 O teste cardiopulmonar de exercício na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca.....                                                         | 16        |
| 2.2.1 A eficiência ventilatória avaliada pelo teste cardiopulmonar .....                                                                                  | 17        |
| 2.2.2 O teste cardiopulmonar na avaliação dos pacientes com doença de Chagas .....                                                                        | 21        |
| <b>3 OBJETIVOS.....</b>                                                                                                                                   | <b>28</b> |
| 3.1 Objetivo geral .....                                                                                                                                  | 28        |
| 3.2 Objetivos específicos.....                                                                                                                            | 28        |
| <b>4 METODOLOGIA GERAL .....</b>                                                                                                                          | <b>29</b> |
| 4.1 Desenho do estudo .....                                                                                                                               | 29        |
| 4.2 Caracterização geral da amostra .....                                                                                                                 | 29        |
| 4.2.1 Avaliação clínica .....                                                                                                                             | 29        |
| 4.2.2 Critérios de inclusão .....                                                                                                                         | 29        |
| 4.2.3 Critérios de exclusão .....                                                                                                                         | 30        |
| 4.3 Procedimentos específicos .....                                                                                                                       | 30        |
| 4.3.1 Eletrocardiograma .....                                                                                                                             | 30        |
| 4.3.2 Ecocardiograma .....                                                                                                                                | 31        |
| 4.3.2.1 Avaliação da morfologia e função ventricular esquerda .....                                                                                       | 31        |
| 4.3.2.2 Avaliação da morfologia e função ventricular direita .....                                                                                        | 32        |
| 4.4 Teste cardiopulmonar de exercício.....                                                                                                                | 32        |
| 4.5 Cálculo amostral e análise estatística .....                                                                                                          | 34        |
| <b>5 RESULTADOS .....</b>                                                                                                                                 | <b>35</b> |
| 5.1 Artigo - Prognostic value of exercise ventilatory efficiency in patients with heart failure due to Chagas disease and idiopathic cardiomyopathy ..... | 35        |
| <b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>                                                                                                                       | <b>51</b> |
| <b>7 REFERÊNCIAS.....</b>                                                                                                                                 | <b>53</b> |
| <b>ANEXO E APÊNDICES .....</b>                                                                                                                            | <b>59</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas permanece sendo um grave problema de saúde pública na América Latina <sup>[1]</sup>. Com elevada morbimortalidade, representa uma das quatro maiores causas de mortes por doenças infecciosas e parasitárias em países endêmicos <sup>[1, 2]</sup>. A presença de miocardiopatia é a complicação mais grave da doença, responsável por elevada taxa de mortalidade <sup>[3]</sup>. Dessa forma, a realização de exames complementares torna-se de suma importância para a detecção de possíveis alterações clínicas que permitam a estratificação de risco para a avaliação de medidas terapêuticas diferenciadas <sup>[3]</sup>.

O teste cardiopulmonar do exercício (TCPE) está bem estabelecido na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) <sup>[4, 5]</sup>. Através da coleta de gases expirados é possível mensurar de forma direta a captação pulmonar de oxigênio. O maior valor atingido durante o exercício incremental é chamado de  $\text{VO}_2$  pico, sendo essa a variável comumente usada para expressar a capacidade funcional do indivíduo. Entretanto, existem outras variáveis que podem ser utilizadas de forma isolada ou em associação ao  $\text{VO}_{2\text{pico}}$ , com implicações prognósticas superiores ao mesmo <sup>[5]</sup>.

A eficiência ventilatória, tem se mostrado o melhor marcador prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca. Os grandes estudos têm usado, para essa avaliação, a relação linear entre a ventilação e a produção de gás carbônico, conhecida na literatura como *slope* de  $\text{VE} / \text{VCO}_2$ , ou, em português, a inclinação da relação  $\Delta \text{VE} / \Delta \text{VCO}_2$  <sup>[6-8]</sup>.

Pacientes com IC apresentam classicamente alguma limitação ao esforço, não conseguindo realizar o exercício máximo <sup>[7]</sup>. Assim, a utilização de parâmetros submáximos para avaliação prognóstica nessa população se torna fundamental. Neste contexto, a avaliação da eficiência ventilatória através da razão  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  medida no limiar de lactato ( $\text{VE}/\text{VCO}_{2\text{LL}}$ ) surge como estratégia atraente.

Poucos estudos utilizaram e/ou compararam as variáveis do pico do exercício com as variáveis submáximas do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) na miocardiopatia chagásica <sup>[9]</sup>. O nosso objetivo, então, foi avaliar a eficiência ventilatória expressa pelo  $\text{VE}/\text{VCO}_{2\text{LL}}$  nos pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica e idiopática e avaliar os fatores associados a essa variável.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia

Apesar do atual controle da sua transmissão vetorial e transfusional a doença de Chagas (DC) segue sendo um sério problema de saúde pública na América Latina <sup>[2, 10, 11]</sup>. Com a globalização, a enfermidade descrita pelo pesquisador Carlos Chagas há mais de um século, passou a ser preocupação também dos países desenvolvidos <sup>[12]</sup>.

No Brasil estima-se em pelo menos um milhão o número de pessoas infectadas por *T. cruzi* <sup>[13]</sup>. Em estudos recentes, as estimativas variaram de 1,9 a 4,6 milhões de pessoas <sup>[13, 14]</sup>, o que representa 1 a 2,4% da população atual <sup>[3]</sup>. Estudo que analisou padrões e tendências regionais no Brasil, entre 1979 e 2009, verificou que dos 27.560.043 óbitos analisados, 172.066 mortes tiveram a doença de Chagas como causa básica <sup>[15]</sup>.

Uma vez infectado pelo *T. cruzi*, os pacientes podem desenvolver manifestações agudas ou evoluir para uma das formas crônicas, cardíaca, digestiva ou mista. A importância epidemiológica da doença se deve ao número de indivíduos infectados com potencial para desenvolvimento de formas fatais <sup>[2, 11, 16]</sup>. Presume-se que 2 a 3% dos pacientes evoluam anualmente da forma indeterminada para a forma cardíaca <sup>[1, 16]</sup>.

Durante a fase crônica da DC, estima-se que 30% das pessoas infectadas desenvolvam a forma cardíaca, principal responsável pela elevada morbimortalidade da doença <sup>[3]</sup>. Nessa fase os pacientes podem apresentar miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva, complicações que serão agravadas e irão requerer tratamentos de alto custo, como transplante cardíaco, uso de desfibrilador e marca-passo, evidenciando o elevado impacto econômico da enfermidade durante a fase crônica <sup>[3]</sup>.

Quando comparada às cardiopatias de outras etiologias, a chagásica tem o pior prognóstico <sup>[1, 17, 18]</sup>, acometendo indivíduos jovens, em idade produtiva. <sup>[19, 20]</sup>. Pereira Silva *et al.* avaliaram, prospectivamente, durante 12 meses, 417 pacientes inter-

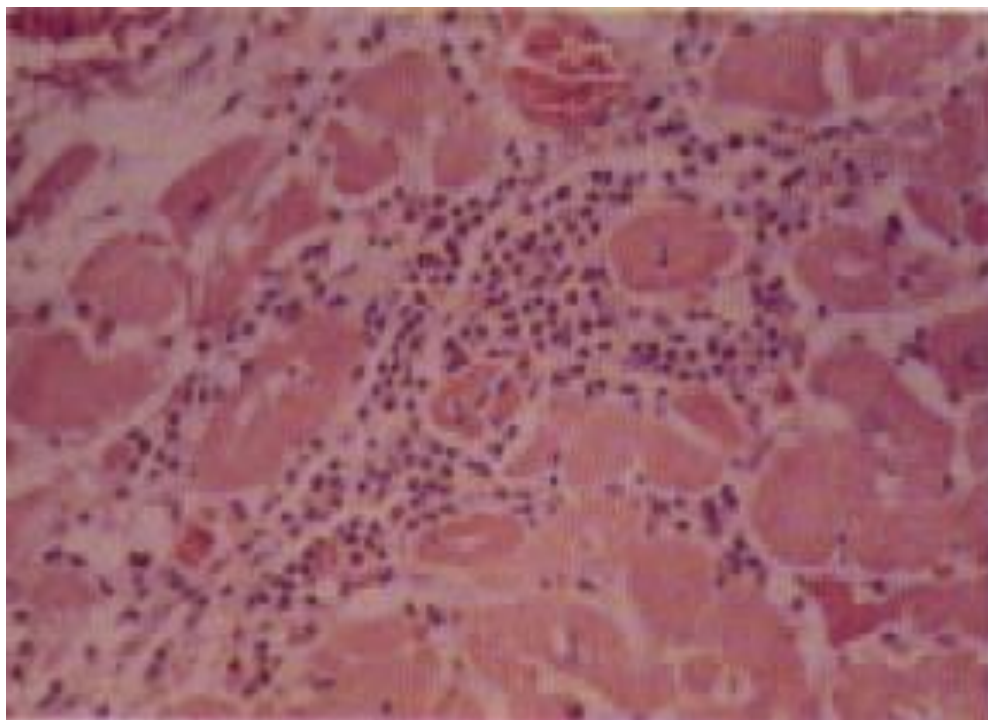
nados por IC descompensada de diversas etiologias e concluíram que os pacientes com cardiomiopatia chagásica eram mais jovens ( $p < 0,001$ ), apresentavam pressão arterial sistólica ( $p < 0,001$ ) e frequência cardíaca ( $p = 0,006$ ) menores, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo ( $p = 0,005$ ) e sódio mais baixo ( $p = 0,049$ ). Entre os exames laboratoriais, a dosagem de TNF entre os chagásicos ( $p = 0,001$ ) foi mais elevada. A análise multivariada incluindo fatores prognósticos da população total (fração de ejeção, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, hiponatremia, etiologia chagásica e TNF) indicou apenas a etiologia chagásica como preditora de pior prognóstico. A mortalidade do grupo de pacientes com DC foi significativamente mais elevada ( $p = 0,001$ ) no período de acompanhamento de 1 ano <sup>[20]</sup>.

A gravidade da cardiopatia pode estar relacionada ao processo inflamatório incessante no miocárdio e sistema de condução (**Figura 1**), sendo responsável pela alta prevalência de arritmias, presença de aneurisma apical do ventrículo esquerdo (**Figura 2**), eventos tromboembólicos e alta incidência de morte súbita <sup>[16, 21]</sup>. O acúmulo de colágeno intersticial pode ser considerado o principal fator responsável pela piora progressiva da função contrátil na cardiopatia crônica <sup>[21, 22]</sup>. Porém, outros fatores, além da fibrose, participam das alterações histopatológicas responsáveis pelo desenvolvimento da miocardiopatia chagásica. Dentre eles, a lesão do sistema nervoso autônomo intrínseco do coração, sendo encontrada antes mesmo do desenvolvimento da disfunção ventricular <sup>[21]</sup>.

A insuficiência cardíaca representa uma das principais manifestações clínicas da miocardiopatia chagásica, causando intolerância aos esforços. A limitação para realizar atividades físicas além de ter um impacto na qualidade de vida, também constitui um marcador prognóstico. Dessa forma, avaliação da capacidade funcional de maneira quantitativa seria importante na identificação dos pacientes mais graves, que teriam prioridade para tratamento diferenciado, como implantes de dispositivos e transplante cardíaco. Nesse contexto, o teste cardiopulmonar oferece informações adicionais que permite o manejo mais adequado da insuficiência cardíaca.

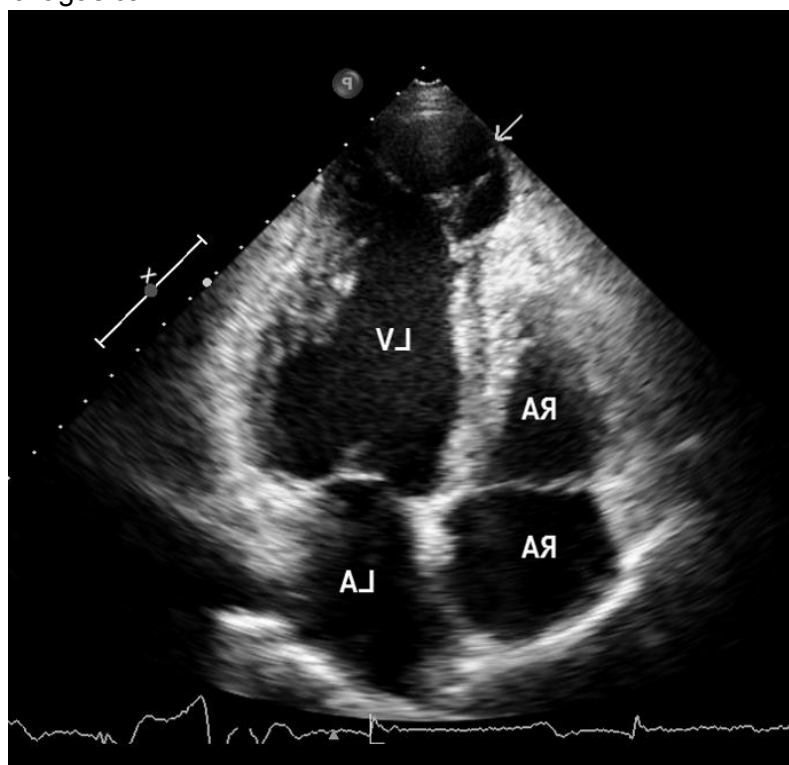


**FIGURA 1.** Miocardite na ausência de *T cruzi*.



**Fonte:** Marin-Neto *et al.* (2007)<sup>[21]</sup>.

**FIGURA 2.** Aneurisma apical em paciente com cardiopatia chagásica.



**Fonte:** imagem ecocardiográfica de participante do estudo.

## 2.2 O teste cardiopulmonar de exercício na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca

O desempenho cardiorrespiratório e metabólico durante o esforço físico está estabelecido na avaliação prognóstica do paciente com IC. O TCPE é um exame não invasivo, relativamente de baixo custo, que pode ser utilizado na avaliação clínica dos pacientes cardiopatas <sup>[23, 24]</sup> que apresentam redução da capacidade de realizar o exercício em aerobiose. Essa redução está associada à múltiplos fatores, sendo eles periféricos, relacionados à musculatura esquelética, e centrais, envolvendo coração, pulmão e conteúdo arterial de oxigênio <sup>[5]</sup>.

A intolerância ao exercício na IC é complexa e multifatorial. Inicialmente, ocorre a resposta cronotrópica e inotrópica inapropriada devido aos níveis elevados de catecolaminas circulantes. O aumento do débito cardíaco é limitado pela presença da disfunção diastólica ocorrendo a redução da pré-carga. No indivíduo saudável, sem comprometimento cardíaco, a atividade física está relacionada ao aumento da pressão capilar pulmonar. No paciente com IC essa elevação da pressão capilar pulmonar pode piorar a congestão pulmonar, aumentando a sensação de cansaço e limitando o esforço. Existem ainda fatores periféricos que afetam os músculos esqueléticos e que podem estar associados à limitação do exercício <sup>[25, 26]</sup>.

O  $VO_{2Pico}$  foi a primeira variável preditora de eventos obtida pelo TCPE, que foi muito estudada por autores na década de 1980, como Weber et al <sup>[27]</sup>. Valores de  $VO_{2Pico}$  abaixo de 10mL.kg-1.min-1, permanecem ainda hoje como referência para indicação de transplante cardíaco <sup>[6, 28, 29]</sup>, e abaixo de 12mL.kg-1.min-1 quando os betabloqueadores estão sendo utilizados<sup>[29]</sup>. Entretanto, a avaliação do  $VO_{2Pico}$  apresenta desvantagens, sendo influenciado por variáveis como a idade, peso, sexo e, além disso, requer a realização do teste de esforço máximo <sup>[5, 24]</sup>, nem sempre possível para os pacientes com IC.

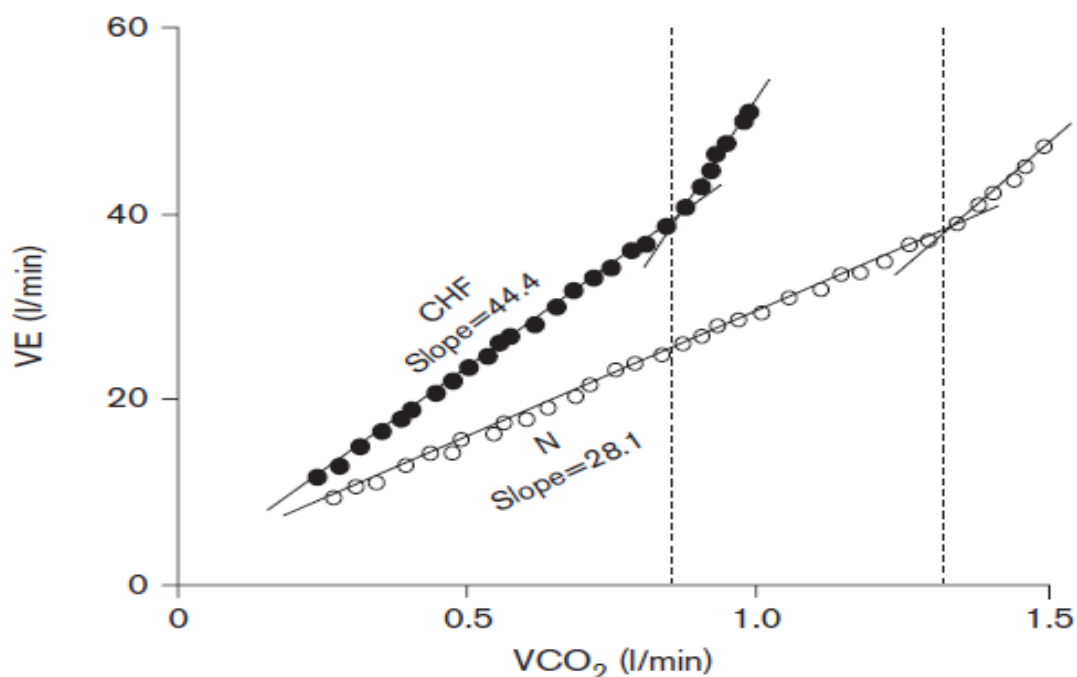
### 2.2.1 A eficiência ventilatória avaliada pelo teste cardiopulmonar

O equivalente ventilatório de dióxido de carbono, que expressa o quanto é ventilado para eliminar uma dada quantidade de gás carbônico produzido ( $VE/VCO_2$ ), é uma das variáveis utilizadas na avaliação da eficiência ventilatória no TCPE [8]. A eficiência ventilatória pode ser medida em qualquer momento do exame, quais sejam: no pico do esforço e no limiar estimado de lactato ( $VE/VCO_{2\text{pico}}$   $VE/VCO_{2\text{LL}}$ , respectivamente) e no menor valor durante a fase incremental  $VE/VCO_{2\text{nadir}}$ .

Outra forma de avaliar a eficiência ventilatória é através da inclinação da reta obtida por regressão linear entre a  $VE$  e o  $VCO_2$ . Essa relação pode ser medida no pico e no ponto de compensação respiratória.

A **Figura 3** ilustra a inclinação da relação  $\Delta VE / \Delta VCO_2$  em um paciente saudável (N) e em um paciente com IC. Quanto maior for a ventilação para uma mesma produção de gás carbônico, maior será o valor da inclinação que a representa e, por consequência, menor será a eficiência ventilatória, sendo este, possivelmente, o mais valioso marcador prognóstico na IC [5, 6, 23, 24, 30]. Valores de inclinação da relação  $\Delta VE / \Delta VCO_2$  acima de 34 correlacionam-se ao pior prognóstico [6]. Na prática, essa variável representa o espaço morto que é ventilado e que não é perfundido. Isso pode ocorrer tanto em doenças cardíacas quanto nas pulmonares [5, 6, 23, 31-33].

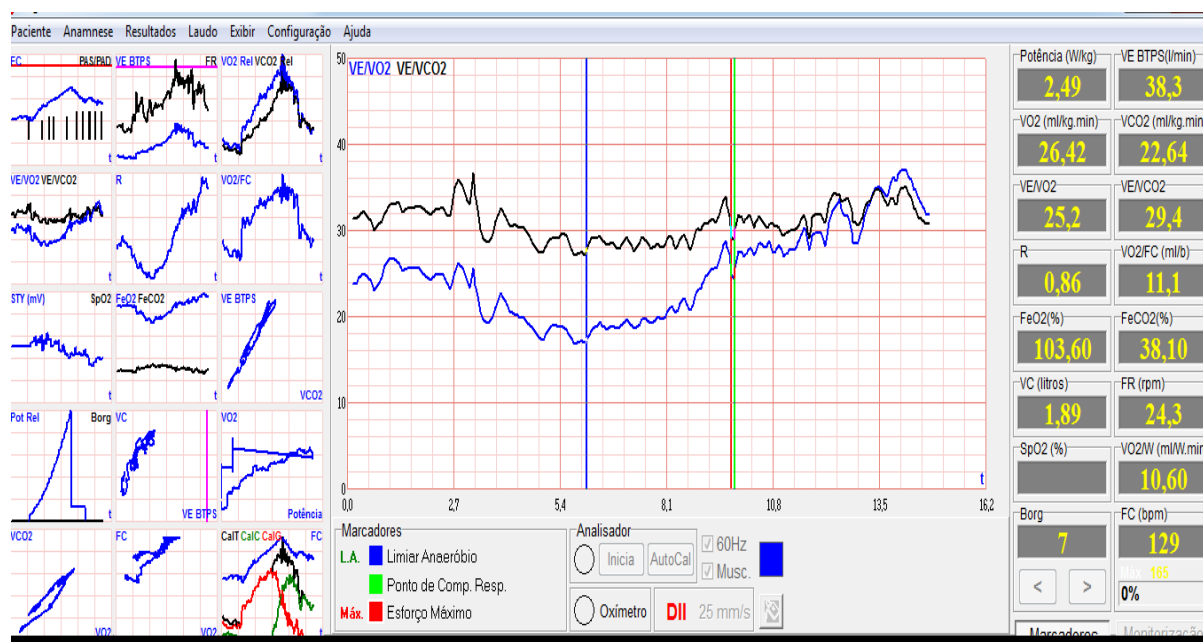
**Figura 3.** A inclinação (*slope*) da relação  $\Delta VE/\Delta VCO_2$  em paciente saudável (N) e paciente com IC.



Fonte: Mezzani *et al.*; 2009 <sup>[34]</sup>.

A curva do  $VE/VCO_2$  cai do repouso até o limiar estimado de lactato (LL), e após o tamponamento isocapnico, apresenta aumento progressivo devido à resposta hiperventilatória que ocorre em resposta a acidose metabólica. A **Figura 4** mostra o comportamento das curvas ventilatórias durante o exercício incremental.

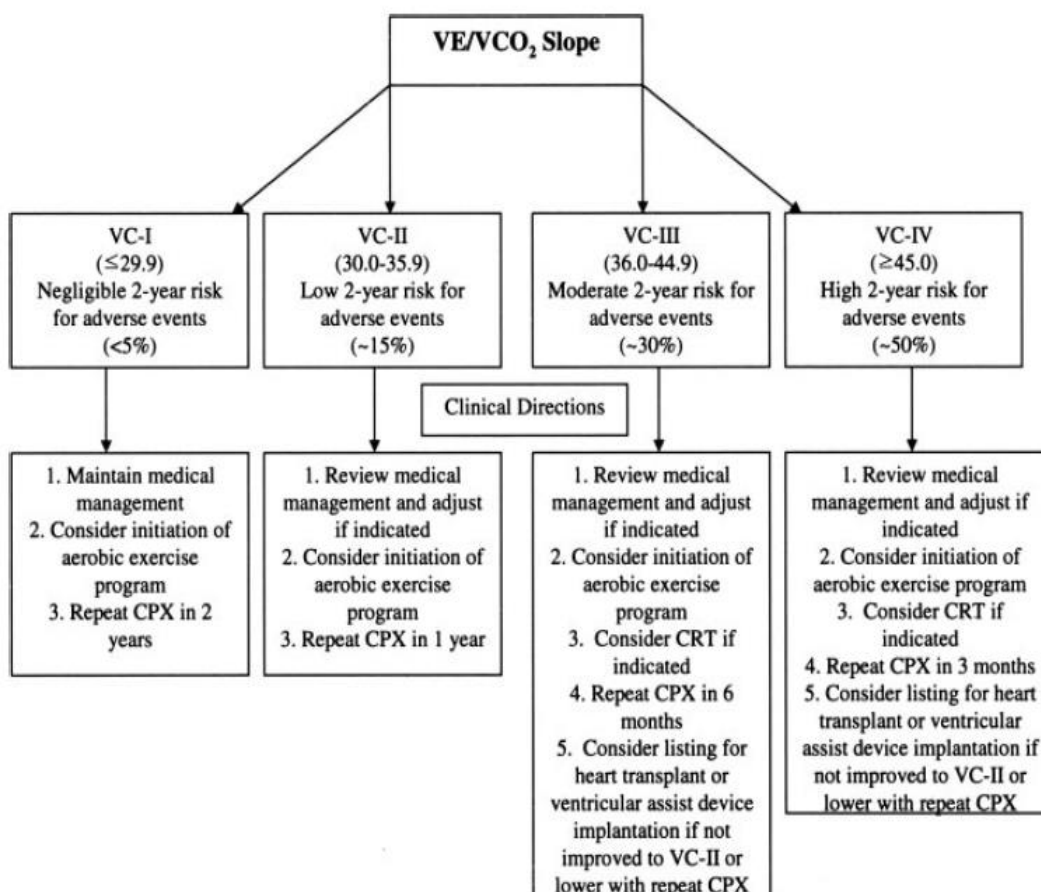
**Figura 4.** Curvas dos equivalentes ventilatórios  $VE/VO_2$  e  $VE/VCO_2$ .



**Fonte:** TCPE de participante do estudo. A curva preta representa o equivalente ventilatório de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$ ). A linha vertical em azul representa o limiar estimado de lactato (LL) mostrando o ponto estimado para o  $VE/VCO_{2LL}$ .

Arena *et al.*<sup>[6]</sup> estudaram 448 pacientes com IC. Neste estudo ocorreram 81 eventos relacionados ao comprometimento cardíaco (64 mortes, 10 transplantes cardíacos e 7 implantes de dispositivos de assistência ventricular esquerda) durante um período de seguimento de 2 anos. Na análise multivariada, a inclinação da relação  $\Delta VE / \Delta VCO_2$  permaneceu como a mais forte preditora de eventos. Além disso, no estudo de Arena *et al* um sistema de estratificação de risco, baseado na variável ventilatória, foi obtido com maior poder preditivo para eventos do que a classificação de Weber<sup>[28]</sup> e a classificação de NYHA, e é atualmente empregado na avaliação dos pacientes com IC <sup>[35]</sup>. A **Figura 5** ilustra essa classificação.

**Figura 5.** Classificação ventilatória da insuficiência cardíaca.



**Fonte:** Arena *et al.*, 2007 <sup>[6]</sup>.

Myers *et al.* acompanharam por 3 anos 847 pacientes com IC que foram submetidos ao TCPE. Os desfechos avaliados foram morte e necessidade de transplante cardíaco. O valor mais baixo do VE/VCO<sub>2</sub>, teve o mesmo valor prognóstico da inclinação da relação  $\Delta VE / \Delta VCO_2$  <sup>[36]</sup>.

Outros parâmetros que refletem a eficiência ventilatória como o equivalente ventilatório de gás carbônico no ponto mais baixo de sua curva (VE/VCO<sub>2</sub> nadir) e a pressão expiratória final de dióxido de carbono (PETCO<sub>2</sub>) são marcadores de eventos, isoladamente, ou associados ao VO<sub>2</sub> de pico em pacientes com IC <sup>[36-38]</sup> com a vantagem de não exigir o teste de esforço máximo.

### **2.2.2 O teste cardiopulmonar na avaliação dos pacientes com doença de Chagas**

Embora o TCPE seja um exame importante na avaliação e estratificação de risco dos pacientes com insuficiência cardíaca, poucos estudos envolveram os pacientes com IC decorrente da DC. O quadro 1 resume os estudos publicados com TCPE nos pacientes com DC nos últimos 20 anos. Apenas quatro desses estudos avaliaram as variáveis ventilatórias nessa população [4, 9, 39, 40].

**Quadro 1.** Artigos envolvendo o TCPE e a DC, produzidos nos últimos 20 anos.

| <b>Autor e ano</b>                          | <b>Número de pacientes/Equipamento utilizado</b>                                | <b>Desenho do estudo</b>                                                                             | <b>Principais conclusões</b>                                                                                        |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pedrosa <i>et al.</i> 1997 <sup>[41]</sup>  | 28 pacientes<br>cicloergômetro                                                  | Transversal                                                                                          | VO <sub>2</sub> no primeiro limiar diminuiu progressivamente com o grau de comprometimento cardíaco na DC.          |
| Mady <i>et al.</i> 1997 <sup>[42]</sup>     | 38 pacientes (18 com DC)<br>Esteira ergométrica                                 | Transversal                                                                                          | Pacientes assintomáticos com DC tem redução da capacidade funcional.                                                |
| Oliveira <i>et al.</i> 2000 <sup>[43]</sup> | 52 pacientes com DC /<br>26 com comprometimento cardíaco<br>Esteira ergométrica | Transversal                                                                                          | O VO <sub>2</sub> em pacientes com DC inicial é maior do que em pacientes com DC avançada.                          |
| Mady <i>et al.</i> 2004 <sup>[44]</sup>     | 104 pacientes com DC<br>Todos do sexo masculino<br>Esteira ergométrica          | Transversal<br>Dividiu em 3 grupos incluindo: classe funcional, FE e VO <sub>2</sub> para comparação | A classe funcional de NYHA teve associação com o VO <sub>2</sub> de pico e com a fração de ejeção.                  |
| Braga <i>et al.</i> 2006 <sup>[4]</sup>     | 87 pacientes<br>MISQ:30<br>MID:31<br>MC:26<br>Cicloergômetro                    | Retrospectivo<br>1990 a 1997                                                                         | VO <sub>2</sub> , VE/VCO <sub>2</sub> avaliadas no primeiro limiar, no pico do esforço foram preditores de eventos. |
| Oliveira <i>et al.</i> 2006 <sup>[40]</sup> | 48 pacientes com DC<br>Cicloergômetro                                           | Transversal                                                                                          | A piora da resposta ventilatória durante o esforço é mais evidente quando há redução do VO <sub>2</sub> de pico.    |



| Autor e ano                                  | Número de pacientes/Equipamento utilizado                     | Desenho do estudo                                               | Principais conclusões                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Guimarães <i>et al.</i> 2010 <sup>[45]</sup> | 229 pacientes<br>MC:7<br>MID:149<br>MISQ:73<br>Cicloergômetro | Prospectivo com seguimento de 2,5±1,1 anos                      | O VO <sub>2</sub> de pico apresentou valor prognóstico em pacientes com IC em uso de betabloqueador.                                                                                   |
| Pereira <i>et al.</i> 2012 <sup>[46]</sup>   | 32 pacientes<br>MC:8                                          | Transversal                                                     | A classificação funcional de NYHA foi efetiva na diferenciação dos indivíduos com IC em relação à capacidade funcional medida por meio do VO <sub>2</sub> no TCPE.                     |
| Fialho <i>et al.</i> 2012 <sup>[47]</sup>    | 18 pacientes<br>Programa de exercício<br>Esteira ergométrica  | Prospectivo                                                     | Os resultados sugerem melhora significativa da capacidade funcional com prática regular de exercícios na MC.                                                                           |
| Ritt <i>et al.</i> 2012 <sup>[39]</sup>      | 55 pacientes<br>FE<35%<br>Esteira ergométrica                 | Transversal                                                     | Associação da capacidade funcional e da inclinação da relação $\Delta VE / \Delta VCO_2$ com o HFSS* na DC.                                                                            |
| Ciolac <i>et al.</i> 2013 <sup>[48]</sup>    | 483 pacientes<br>Etiologia chagásica: 47                      | Retrospectivo                                                   | VO <sub>2</sub> é influenciado pela idade em pacientes com IC em uso de betabloqueador. Houve redução de 0,9mL/Kg/min do VO <sub>2</sub> de pico para cada década de aumento da idade. |
| Ritt <i>et al.</i> 2013 <sup>[9]</sup>       | 55 pacientes<br>FE<45%<br>Esteira ergométrica                 | Prospectivo com tempo de seguimento de 32±19 meses<br>39 mortes | TC6MIN relacionou com a qualidade de vida. A inclinação da relação $\Delta VE / \Delta VCO_2$ de foi único preditor de eventos.                                                        |
| Costa <i>et al.</i> 2014 <sup>[49]</sup>     | 41 pacientes<br>Esteira ergométrica                           | Transversal                                                     | O TC6MIN correlacionou com o VO <sub>2</sub> de pico obtido pelo TCPE.                                                                                                                 |
| Costa <i>et al.</i> 2014 <sup>[50]</sup>     | 35 pacientes<br>Esteira ergométrica                           | Transversal                                                     | A distância caminhada SWT correlacionou com o VO <sub>2</sub> e com a distância no TC6MIN.                                                                                             |

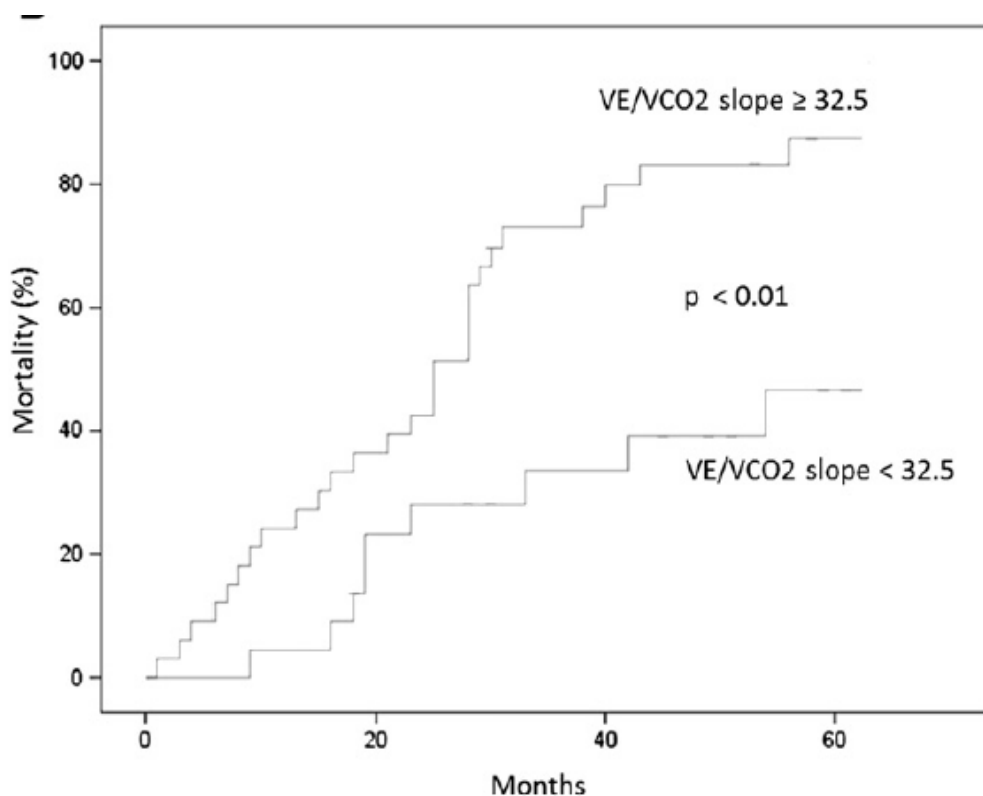
| Autor e ano                                   | Número de pacientes/Equipamento utilizado     | Desenho do estudo                                                | Principais conclusões                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mediano <i>et al.</i><br>2016 <sup>[51]</sup> | 12 pacientes<br>Esteira ergométrica           | Prospectivo<br>Sete pacientes concluíram o seguimento de 8 meses | Programa de exercício é seguro com melhora da capacidade funcional                                                                                                                  |
| Alves <i>et al.</i><br>2016 <sup>[52]</sup>   | 32 pacientes<br>FE<55%<br>Esteira ergométrica | Transversal,<br>comparando o teste da caminhada e TCPE           | Os valores de VO <sub>2</sub> obtidos SWT mostraram concordância com o VO <sub>2</sub> obtido pelo TCPE. Determinaram uma equação para calcular o VO <sub>2</sub> de pico pelo SWT. |

\*HFSS: Heart Failure Survival Score; MIISQ: miocardiopatia isquêmica; MID: miocardiopatia idiopática; MC: miocardiopatia chagásica; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; TC6MIN: teste de caminhada de 6 minutos. SWT: SHUTTLE walk test; FE: fração de ejeção, VO<sub>2</sub>: captação pulmonar de oxigênio.

Braga *et al.* avaliaram 87 pacientes com IC em classe funcional II e III da NYHA dos quais 26 tinham DC e mostraram que o  $\text{VO}_2$  pico e a inclinação da relação  $\Delta \text{VE} / \Delta \text{VCO}_2$  foram importantes preditores de óbito em relação à essas variáveis no limiar de lactato. [4].

Ritt *et al.* acompanharam 55 pacientes por  $32 \pm 19$  meses com miocardiopatia chagásica e disfunção sistólica grave. Ao final do seguimento houve 39 mortes. A inclinação da relação  $\text{VE} / \text{VCO}_2$ , em análise multivariada, permaneceu como a única preditora de eventos. O mesmo estudo mostrou ainda pontos de cortes diferentes para o  $\text{VO}_2$  pico ( $< 18 \text{ mL/Kg/min}$ ) e para a inclinação da relação  $\Delta \text{VE} / \Delta \text{VCO}_2$  ( $> 32,5$ ) como sendo de risco para pacientes com DC (Figura 6) [9, 39].

**Figura 6.** Curva de Kaplan-Meier para o V inclinação da relação  $\Delta \text{VE} / \Delta \text{VCO}_2$  [53]



Fonte: Ritt *et al.* (2013) [9].

Na tentativa de elucidar mecanismos cardíacos que estão associados à intolerância ao exercício, alguns estudos correlacionaram as variáveis do ecocardiograma com

as do teste de esforço. A fração de ejeção não demonstrou correlação significativa com a tolerância ao esforço<sup>[32, 54-56]</sup>. Essa parece estar diretamente relacionada com o aumento da pressão capilar pulmonar e, portanto, com a elevação das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. As pressões de enchimento, por sua vez, estão diretamente relacionadas à função diastólica do ventrículo esquerdo<sup>[54] [57]</sup>.

Pandey *et al.* em meta-análise recente avaliaram 6 ensaios clínicos randomizados, com 276 pacientes, para investigar o impacto do treinamento físico na qualidade de vida, na fração de ejeção e na disfunção diastólica em pacientes com IC e fração de ejeção preservada<sup>[58]</sup>. Os autores concluíram que a melhora da tolerância ao esforço se relacionou com a melhora da função diastólica quando usada a relação E/e' para essa análise, o que não ocorreu com a fração de ejeção.

A disfunção diastólica contribui para evolução desfavorável da cardiopatia chagásica, sendo marcadora de gravidade na doença<sup>[19, 53]</sup>. Nunes *et al.* demonstraram uma melhor avaliação das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo através da relação entre a onda E do fluxo mitral (E) e a onda protodiastólica do anel mitral ao Doppler tecidual (e'). De modo especial na miocardiopatia chagásica, a relação E/e' associou-se à mortalidade, mas com efeito dependente do grau de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Em pacientes com disfunção sistólica leve ou moderada, uma relação E/e' >15 foi um forte preditor de morte, enquanto nos pacientes com grave disfunção sistólica, um aumento dessa relação foi inversamente associado à mortalidade<sup>[59]</sup>.

A função ventricular direita, constitui outro determinante importante da capacidade funcional<sup>[53]</sup>. Nunes *et al.* avaliaram 65 pacientes com doença de Chagas e IC submetidos ao teste ergométrico convencional e ao ecocardiograma e concluíram que a função ventricular direita permaneceu como determinante da capacidade funcional, em análise multivariada<sup>[53]</sup>. A ineficiência ventilatória, por sua vez, tem sido apontada como marcador não invasivo da disfunção ventricular direita<sup>[56]</sup>.

Finalizando, a eficiência ventilatória avaliada através do TCPE constitui importante fator prognóstico na IC. Entretanto, os fatores determinantes da eficiência ventilatória, especialmente avaliada pelo VE/VCO<sub>2</sub> no limiar estimado de lactato, não estão bem estabelecidos, particularmente em uma população de miocardiopatia dilatada com alta prevalência de etiologia chagásica.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Verificar o valor prognóstico da eficiência ventilatória avaliada pela equivalência do  $VE/VCO_2$  no limiar estimado de lactato ( $VE/VCO_{2LL}$ ) em pacientes com miocardiopatia dilatada de etiologia chagásica e idiopática.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Identificar os principais determinantes da eficiência ventilatória na IC de etiologia chagásica e idiopática;
- Determinar as variáveis obtidas durante o teste cardiopulmonar que se associam a eventos adversos nos pacientes com miocardiopatia dilatada de etiologia chagásica e idiopática;
- Avaliar os fatores preditores de eventos adversos na população de pacientes miocardiopatia dilatada de etiologia chagásica e idiopática, incluindo variáveis clínicas, ecocardiográficas e do teste cardiopulmonar.

## **4 METODOLOGIA GERAL**

### **4.1 Desenho do estudo**

Trata-se de estudo observacional, prospectivo.

### **4.2 Caracterização geral da amostra**

Foram incluídos pacientes com miocardiopatia chagásica e não-chagásica (idiopática) procedentes do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas e do Ambulatório de Cardiologia da Faculdade de Medicina da UFMG. Análises seriadas dos dados, acompanhamento permanente dos pacientes e assistência clínica foram realizados. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, sob o parecer nº ETIC 06820203000-11 e pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do Hospital das Clínicas da UFMG (Anexo I).

#### **4.2.1 Avaliação clínica**

Todos os pacientes foram avaliados através de anamnese e exame físico, dando-se ênfase à ausculta cardíaca e à pesquisa de sinais de congestão periférica e visceral. A classe funcional foi determinada, conforme a classificação da *New York Heart Association*.

#### **4.2.2 Critérios de inclusão**

Foram considerados como elegíveis para estudo os pacientes com as seguintes condições:

1: Presença de miocardiopatia dilatada definida pela presença de dilatação com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo;

- 2: Etiologia chagásica definida como a presença de, pelo menos, duas reações sorológicas positivas para *T.cruzi*, dentre aquelas comumente realizadas pelo Hemominas, Laboratório Central do Hospital das Clínicas ou Instituto Otávio Magalhães, da Fundação Ezequiel Dias (imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta, ELISA);
- 3: Miocardiopatia dilatada idiopática caracterizada por dilatação com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo sem causa determinada;
- 4: Concordância voluntária e por escrito de participação no estudo (Apêndice I).

#### **4.2.3 Critérios de exclusão**

- 1: Presença de história ou sinais sugestivos de cardiopatias valvar, congênita, hipertensiva ou isquêmica;
- 2: Doenças pulmonares, renais ou metabólicas, incluindo *Diabetes Mellitus*, ou outras patologias sistêmicas significativas;
- 3: Ritmo de fibrilação atrial permanente;
- 4: Presença de marcapasso (MP) ou cardiodesfibrilador implantável (CDI).
- 5: Limitação física para realizar o teste cardiopulmonar de exercício, incluindo acidente vascular cerebral com sequela motora;

#### **4.3 Procedimentos específicos**

##### **4.3.1 Eletrocardiograma**

O eletrocardiograma foi realizado em todos os pacientes em repouso, utilizou-se as 12 derivações habituais.

### **4.3.2 Ecocardiograma**

O ecocardiograma convencional foi realizado por intermédio do aparelho iE-33, (Philips Medical Systems, Andover, MA) com os pacientes na posição de decúbito lateral esquerdo, utilizou-se planos convencionais paraesternais e apicais, de acordo com padronização da Sociedade Americana de Ecocardiografia <sup>[60]</sup>. O exame ecocardiográfico envolveu o emprego das técnicas de ecocardiografia bidimensional, Doppler pulsado e contínuo guiado por mapeamento de fluxo em cores, Doppler tecidual <sup>[60, 61]</sup> Foi registrada simultaneamente uma derivação eletrocardiográfica.

#### **4.3.2.1 Avaliação da morfologia e função ventricular esquerda**

Ao ecocardiograma bidimensional foram obtidos planos padronizados em diferentes incidências e se avaliou a morfologia das câmaras cardíacas, textura miocárdica, contratilidade das paredes e presença de trombos ou aneurismas. Planos não-convencionais ou intermediários foram empregados para melhor avaliação da região apical do ventrículo esquerdo, especialmente para pesquisar aneurisma apical e trombos <sup>[62]</sup>. A contratilidade segmentar foi analisada através do espessamento endocárdico e da motilidade das paredes, definiu-se as alterações conforme a observação de hipocinesia, acinesia, ou discinesia <sup>[62]</sup>.

A função sistólica do ventrículo esquerdo foi quantitativamente estimada, medindo-se os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção pelo método de Simpson biplanar <sup>[60]</sup> A função diastólica foi avaliada através da análise do fluxo mitral, Doppler tecidual septal e lateral, e volume do átrio esquerdo, conforme recomendado pelas diretrizes de análise da função diastólica do ventrículo esquerdo <sup>[60, 61]</sup>.



#### 4.3.2.2 Avaliação da morfologia e função ventricular direita

Para estudo da função do ventrículo direito, vários parâmetros ecocardiográficos foram aferidos <sup>[60, 61]</sup>. Além da análise subjetiva, ao bidimensional, das dimensões e da contratilidade ventricular direita, foi medida a fração de mudança de área, definida como a relação das áreas do ventrículo direito durante o ciclo cardíaco representada pela fórmula:  $(\text{Área diastólica} - \text{área sistólica}) / (\text{área diastólica}) \times 100\%$ . As áreas foram obtidas tracejando-se as bordas do endocárdio da cavidade ventricular direita. O índice de performance miocárdica (IPM) do ventrículo direito, foi medido considerando o tempo entre o término e o início do fluxo tricúspide (a) e duração da ejeção ventricular direita (b), foi calculado usando a relação destes intervalos:  $a - b / b$ .

As velocidades de contração e relaxamento longitudinal do ventrículo direito através do Doppler tecidual foi medido no corte apical de quatro câmaras, com a amostra de volume posicionada no segmento basal da parede livre do ventrículo direito. A presença e quantificação da regurgitação tricúspide foram determinadas pelo Doppler com mapeamento de fluxo em cores, conforme critérios estabelecidos nas diretrizes para se quantificar lesões regurgitantes. A pressão sistólica em artéria pulmonar foi estimada através da medida da velocidade máxima da regurgitação tricúspide, empregando-se a equação de Bernoulli modificada.

#### 4.4 Teste cardiopulmonar de exercício

O teste cardiopulmonar foi realizado em esteira rolante centurium 200 da Micromed Biotecnologia LTDA no 5º andar do Hospital das Clínicas da UFMG, setor de cardiologia, norteado por diretrizes internacionais dedicadas à execução e interpretação do método em portadores de IC <sup>[5, 38]</sup>. Uma máscara de silicone foi posicionada no paciente conectada diretamente ao analisador de gases. A máscara foi adaptada de acordo com o tamanho do rosto, bem acoplada para evitar escape dos gases. O início do exame foi realizado geralmente após 3 minutos de um período de repouso e quando necessário foi realizado treino, para a melhor adaptação do paciente ao equipamento. Os pacientes foram monitorizados durante

o exame usando-se 12 derivações eletrocardiográficas. Os pacientes permaneceram na esteira até atingirem os parâmetros subjetivos (dispneia, fadiga e dor em membros inferiores).  $\dot{V}O_2$  de pico foi determinado usando-se a média dos valores alcançados durante os últimos 20 segundos do esforço. A pressão arterial foi aferida a cada 2 minutos. As seguintes variáveis foram avaliadas pelo TCPE:

- $\dot{V}O_2$  de pico: captação pulmonar de oxigênio no pico do esforço;
- $\dot{V}CO_2$ : liberação pulmonar do dióxido de carbono durante o esforço;
- A relação R ( $\dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$ ): relação entre a liberação pulmonar do  $CO_2$  e a captação pulmonar de  $O_2$  durante o exercício. É uma variável importante para o início do esforço e para avaliação do esforço máximo;
- Os equivalentes ventilatórios que refletem a quantidade de ar que deve ser ventilada para a captação de 100 ml de  $O_2$  ( $VE/\dot{V}O_2$ ) ou para a liberação de 100 ml de  $CO_2$  ( $VE/\dot{V}CO_2$ );
- A ventilação (VE): que é determinada pelo volume corrente x a frequência respiratória ( $VE = VC \times FR$ );
- O pulso de  $O_2$  que representa a relação entre o  $\dot{V}O_2$  e a frequência cardíaca;
- Pressão expiradas finais de oxigênio ( $PET_{O_2}$ ) e dióxido de carbono ( $PET_{CO_2}$ );
- Limiar estimado de lactato: ponto a partir do qual começa a predominar o metabolismo anaeróbio durante o esforço devido à ocorrência da acidose láctica;
- A inclinação da relação  $\Delta VE / \Delta \dot{V}CO_2$  reflete a eficiência ventilatória. Foi calculada através da regressão linear do início até o final do exercício incremental.
- $VE/\dot{V}CO_{2LL}$ : equivalente ventilatório para o dióxido de carbono no limiar estimado de lactato.

Todas as análises foram realizadas logo após o exame, contando com o aporte do protocolo de ergoespirometria (Apêndice II)<sup>1</sup>. O limiar estimado de lactato (LL) foi determinado pelas curvas dos equivalentes ventilatórios e confirmado pelas curvas das pressões expiradas de oxigênio e gás carbônico e pelo método *V slope*, quando possível esta análise.

---

<sup>1</sup> O protocolo de seguimento (Apêndice III) foi utilizado durante todo o período da pesquisa para acompanhamento dos pacientes no atendimento ambulatorial e, eventualmente, por contato telefônico.

#### 4.5 Cálculo amostral e análise estatística

O cálculo amostral foi realizado para se avaliar os fatores associados à eficiência ventilatória avaliada através da equivalência do  $VE/ VCO_2$  no limiar estimado de lactato. Para esse cálculo, utilizou-se o software G Power, versão 3.1.0, considerando-se erro alfa de 0,05, poder estatístico de 80% e tamanho do efeito de 0.11. Utilizando-se o modelo de regressão linear, considerando-se a equivalência do  $VE/ VCO_2$  a variável dependente e até 4 variáveis independentes, obteve-se uma amostra de 73 pacientes. As variáveis qualitativas foram descritas pela distribuição de frequência e as quantitativas contínuas através de média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. Os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram empregados para análise da distribuição das variáveis contínuas. Para avaliar a associação independente de cada variável com o do  $VE/ VCO_2$  foi empregado o modelo de regressão linear múltiplo. O modelo de regressão de Cox foi utilizado para identificar as variáveis associadas a eventos adversos durante o acompanhamento dos pacientes. O nível de significância estatística foi definido para valores de p menores que 0,05. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se os programas SPSS versão 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Artigo - Prognostic value of exercise ventilatory efficiency in patients with heart failure due to Chagas disease and idiopathic cardiomyopathy

**BACKGROUND** - Ventilatory efficiency, which is expressed by the ratio between ventilation (VE) and carbon dioxide production ( $VCO_2$ ), predicts mortality in heart failure patients, but its value as a prognostic marker in Chagas disease (ChD) has not been well studied. Additionally, it is unclear if the prognostic value of ventilatory efficiency measure at anaerobic threshold is similar to VE /  $VCO_2$  slope.

**METHODS AND RESULTS** - We included 79 patients, mean age of  $51 \pm 14$  years, with heart failure secondary to dilated cardiomyopathy, 52 patients (66%) due to ChD, and 27 (34%) with idiopathic cardiomyopathy. All patients underwent clinical examination, echocardiographic evaluation and cardiopulmonary exercise test (CPET) symptom-limited. Several CPET parameters were measured, including  $VO_{2peak}$ , VE /  $VCO_2$  slope, and VE /  $VCO_{2AT}$  ratio. The outcome evaluated during follow-up was combined, defined by death, hospitalization for heart failure, ischemic stroke or need for heart transplantation. Fifty-nine patients were in NYHA functional class II and III. The majority were using beta-blockers (87.3%) and 84.8% with ACE inhibitors and / or ARBs. The left ventricular ejection fraction was  $38\% \pm 10\%$  and the right ventricular function assessed by the fractional area change was  $49\% \pm 15\%$ . All patients underwent CPET, without complications, with an exercise time of  $522 \pm 38$  minutes. The VE/ $VCO_{2slope}$  was  $34.8 \pm 7.2$  and the VE/ $VCO_{2AT}$  was  $30.9 \pm 4.6$ . The factors associated with VE/ $VCO_{2AT}$  were NYHA functional class ( $p = 0.007$ ), left atrial volume ( $p < 0.001$ ) and right ventricular function estimated by tissue Doppler ( $p = 0.030$ ), adjusted for sex and age. During a follow-up of  $17.3 \pm 8.4$  months, 18 adverse events occurred, including 6 deaths, 5 heart failure hospitalizations, 6 ischemic strokes and one patient underwent emergency heart transplantation. In the multivariate analysis by the Cox regression model, including the left ventricular ejection fraction, the E/e' ratio, pulmonary artery pressure, underlying cause of dilated cardiomyopathy, VE/ $VCO_{2AT}$ , was an independent predictor of adverse events (HR 1.21; 95% CI 1.10-1.33,  $p < 0.001$ ), after adjustment for beta-blockers use.

**CONCLUSION** -  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  was independently associated with NYHA functional class, left atrial volume and right ventricular function, and presented additional prognostic value in patients with dilated cardiomyopathy.

## INTRODUCTION

Chagas disease (CD) remains a serious public health problem in Latin America, and has become a health problem in non-endemic countries <sup>[1-3]</sup>. CD represents one of the four major causes of deaths from infectious and parasitic diseases <sup>[4, 5]</sup>.

The chronic dilated cardiomyopathy constitutes a severe clinical manifestation of the disease and one of the main causes of heart failure, <sup>[5]</sup> which affects young people in productive age causing inability for work. When compared with other cardiomyopathy CD has the worst prognosis with high morbidity and mortality rates <sup>[6, 7]</sup>.

Identification of patients with CD who are at increased risk for adverse events has been a challenge. Cardiopulmonary exercise test (CPET) is a non-invasive exam, widely used in patients with heart failure for risk stratification <sup>[8-10]</sup>. Peak oxygen consumption ( $VO_2$ ) and the relationship between minute ventilation and carbon dioxide ( $VE/VCO_2$ ) are the most commonly assessed variables obtained from CPET <sup>[10, 11]</sup>. Both variables have demonstrated strong prognostic value in patients with heart failure, but the  $\Delta VE / \Delta VCO_2$  slope, appears to be the superior prognostic marker <sup>[9-14]</sup>.

It is well known the prognostic value of the metabolic and ventilatory variables at the peak exercise <sup>[11, 13, 15]</sup>. However, patients with heart failure present exercise intolerance, unable to perform a maximum effort test. Therefore, assessment of prognostic variables during exercise submaximal phase becomes interesting.

Submaximal measures including end tidal carbon dioxide pressure ( $PETCO_2$ ),  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  are variables associated with clinical outcomes, either alone or associated with  $VO_2$  peak in patients with heart failure, with the advantage of not requiring the maximal stress test <sup>[8, 10, 16, 17]</sup>. Thus, the present study was designed to verify the determinants of  $VE / VCO_{2\text{ AT}}$  and to evaluate the prognostic impact of this variable in patients with heart failure secondary to dilated cardiomyopathies due to Chagas (ChCM) and idiopathic etiology (ICM).

## METHODS

### Study population

Patients with dilated cardiomyopathy who were referred to our institution from April 2014 until June 2017 were enrolled. The inclusion criteria consisted of dilated cardiomyopathy diagnosis, characterized by the echocardiographic finding of a dilated left ventricle with impaired ventricular systolic function.

Patients were eligible if they had a left ventricular diastolic diameter/body surface area (BSA)  $\geq 31$  mm and left ventricle ejection fraction (LVEF)  $<50\%$ .

Chagas dilated cardiomyopathy (ChCM) was characterized by the dilated cardiomyopathy secondary to Chagas disease, which required at least two positive serologic tests for antibodies against *T. cruzi*; idiopathic dilated cardiomyopathy (IDC) was defined by the presence of left ventricular dilatation and left ventricular systolic dysfunction in the absence of significant coronary artery disease or other specific heart muscle diseases. All subjects are clinically stable; in New York Heart Association (NYHA) functional classes I to III. Patients with significant obstructive lung disease or who were unable to perform a maximal exercise test were not included. The study protocol was approved by the institutional review board of the Federal University of Minas Gerais, in Brazil, and written informed consent was obtained from all patients.

### CPET procedure and data collection

Symptom-limited CPET was performed in all patients using treadmill ramping protocols. Standard 12-lead electrocardiograms were obtained at rest, each 2 minutes during exercise and for at least 5 min during the recovery phase; blood pressure was measured using a standard cuff sphygmomanometer. Minute ventilation (VE, BTPS), oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ , STPD), carbon dioxide output ( $\text{VCO}_2$ , STPD) and other cardio-pulmonary variables were acquired breath-by-breath, averaged over 20 seconds.  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  and respiratory exchange ratio (RER) were expressed as the highest averaged samples obtained during the last 30 s of the exercise test. Patients that achieved an RER  $>1.1$  were considered to have a maximal effort. VE/ $\text{VCO}_2$  slope was calculated by linear regression and VE/ $\text{VCO}_2$  data was acquired from the exer-

cise begin until peak. Exercise was discontinued when the patients asked to stop or when they developed severe dyspnea, muscular fatigue or dizziness. The anaerobic threshold was determined by ventilatory curves analyses and/ or the V slope method [10, 18].

### **Echocardiographic study**

The conventional echocardiogram was been performed using the iE-33 machine (Philips Medical Systems, Andover, MA) with patients in the left lateral decubitus position. Conventional parasternal and apical views were used and the measurements were performed according to the American Society of Echocardiography. The left ventricular systolic function was quantitatively estimated by measuring the diastolic and systolic diameters of the left ventricle and the ejection fraction by the Simpson biplanar method [19]. Diastolic function was assessed by analysis of mitral flow, septal and lateral tissue Doppler, and left atrial volume, as recommended by the guidelines for analysis of left ventricular diastolic function [20].

Right ventricular function was quantitatively assessed using the right ventricular myocardial performance index, peak systolic velocity at the tricuspid annulus using tissue Doppler imaging, and right ventricular fractional area change, assessed quantitatively as the percent change in cavity area from end diastole to end-systole [19].

The presence and quantification of tricuspid regurgitation were determined by Doppler with color flow mapping, according to criteria established in the guidelines for quantifying regurgitant lesions. Pulmonary artery systolic pressure was estimated by measuring the maximum velocity of tricuspid regurgitation, using the modified Bernoulli equation.

### **Endpoint definition**

The endpoint was a composite endpoint of death, heart failure hospitalization, insertion of a pacemaker or implantable cardioverter–defibrillator, cardiac transplantation, or stroke. The follow-up was made by a physician-directed telephone interview using a standardized questionnaire.

## Statistical analysis

The qualitative variables were described by the frequency distribution and the continuous quantitative variables by mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range. The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used to analyze the distribution of continuous variables. Pearson or Spearman coefficients were used to measure the correlation between VE/ VCO<sub>2AT</sub> and echocardiogram variables. In order to evaluate the independent association of each variable with VE/ VCO<sub>2AT</sub>, the multiple linear regression model was used. Cox regression analysis were used to assess the ability of the VE/VCO<sub>2AT</sub> to predict cardiac events and to derive a hazard ratio for variables. The level of statistical significance was defined as p values less than 0.05. Statistical analyzes were performed using SPSS version 22 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## RESULTS

### Baseline Patient characteristics

A total of 79 consecutive patients with dilated cardiomyopathy were prospectively enrolled. Fifty-two patients (66%) had Chagas cardiomyopathy, and 27 (34%) had IDC.

The mean age was  $51.5 \pm 13.6$  years, and 56% were male. Demographic and clinical characteristics are shown in Table 1. Most patients (90%) were in NYHA functional class I and II at the time of enrollment into the study. As expected, there was no patient in NYHA class IV. Sixty-nine (87.3%) were using beta-blocking agents. Twenty-seven patients (34.2%) had right bundle-branch block (RBBB) and this electrocardiographic abnormality was more frequent in patients with ChD than IDC. No patient had atrial fibrillation at baseline.



**Table 2:** Baseline characteristics of the study population.

| Variables                                              | Values*      |
|--------------------------------------------------------|--------------|
| Age (years)                                            | 51.5 ± 13.6  |
| Male gender                                            | 44 (55.7)    |
| Body surface area (m <sup>2</sup> )                    | 1.7 ± 0.2    |
| NYHA class III                                         | 8 (10.1)     |
| Right bundle- branch block                             | 27(34.2)     |
| Left bundle- branch block                              | 13 (16.4)    |
| <b>Medication</b>                                      |              |
| Beta-blockers                                          | 69 (87.3)    |
| ACE inhibitors / ARB                                   | 67 (84.8)    |
| Diuretics                                              | 45 (57.0)    |
| Aldosterone Inhibitor                                  | 47 (59.5)    |
| Amiodarone                                             | 19 (24.1)    |
| Digitalis                                              | 14 (17.7)    |
| <b>Echocardiographic data</b>                          |              |
| Left ventricular end-diastolic diameter (mm)           | 63.4 ± 8.5   |
| Left ventricular end-systolic diameter (mm)            | 52.1 ± 10.7  |
| Left ventricular ejection fraction (%)                 | 38.2 ±10.4   |
| Left atrial dimension (mm)                             | 42.8 ± 6.9   |
| Left atrial volume index (ml/m <sup>2</sup> )          | 40.5 ± 15.9  |
| E wave (cm/s)                                          | 73.2 ± 24.9  |
| A wave (cm/s)                                          | 60.5 ± 27.9  |
| Deceleration time (ms)                                 | 201.5 ± 73.2 |
| E/A ratio                                              | 1.8 ± 3.1    |
| E/e' ratio                                             | 13.2 ± 7.3   |
| <b>RV parameters</b>                                   |              |
| Peak systolic velocity at the tricuspid annulus (cm/s) | 10.9 ± 2.7   |
| Right ventricular fractional area change (%)           | 48.8 ± 15.2  |
| Right ventricular myocardial performance index         | 0.58 ± 0.45  |
| Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)              | 32.8 ± 9.1   |

\*: Data are expressed as the mean value ± SD or number (percentage) patients. NYHA: New York Heart Association; ACE inhibitors: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors; ARB: Angiotensin Receptor Blockers A = late diastolic transmitral flow velocity; E = early diastolic transmitral flow velocity; E/e' = ratio of the early diastolic transmitral flow velocity to early diastolic mitral annular velocity.

Echocardiogram parameters were listed in Table 2. The majority of our patients had moderate to severe left ventricular systolic dysfunction with left ventricular ejection fraction of  $38.2 \pm 10.4$ . Similarly, diastolic dysfunction was frequent in our population with increased in left atrial volume and in E/e' ratio. The overall right ventricular function based on fractional area change was within the normal range, whereas the values of right ventricular myocardial performance index were abnormal, suggesting some degree of right ventricular dysfunction in these patients.

When compared patients with Chagas cardiomyopathy with idiopathic cardiomyopathy, ejection fraction was significantly higher in Chagas than idiopathic cardiomyopathy ( $40.4 \pm 9.6$  vs  $33.8 \pm 10.8$ ;  $p=0.008$ ).

### Cardiopulmonary exercise test

All CPET were symptom-limited, and there was no patient with severe arrhythmia in electrocardiogram during the exercise test. CPET parameters are shown in Table 2. As expected, there was a negative correlation between oxygen consumption ( $VO_{2\text{ peak}}$ ) and  $VE/VCO_{2AT}$   $r=-0.436$ ;  $p < 0.001$ .

**Table 3.** Cardiopulmonary exercise test parameters at baseline.

| Variables                            | Values*           |
|--------------------------------------|-------------------|
| Stress time (min)                    | $522.8 \pm 138.0$ |
| Systolic blood pressure (mmHg)       | $134.3 \pm 20.1$  |
| HR Peak (bpm)                        | $129.1 \pm 26.2$  |
| $VE_{\text{Peak}}$ (L / min)         | $50.4 \pm 18.0$   |
| $VO_{2\text{ Peak}}$ (mL / kg / min) | $21.1 \pm 6.7$    |
| $VO_{2AT}$ (L / min)                 | $1.2 \pm 1.8$     |
| $VE / VCO_{2\text{ slope}}$          | $34.8 \pm 7.2$    |
| $PETCO_{2AT}$ (mmHg)                 | $35.3 \pm 4.5$    |
| $VE / VCO_{2AT}$                     | $30.9 \pm 4.6$    |

\*: Data are expressed as the mean value  $\pm$  SD.

Abbreviations: VE = ventilation; VCO<sub>2</sub> = carbonic gas production; VO<sub>2</sub> = oxygen consumption; VE / VCO<sub>2</sub> = ventilatory equivalent of carbon dioxide; AT= anaerobic threshold; PETCO<sub>2</sub> = expired carbon dioxide pressure; HR = heart rate.

Patients with idiopathic cardiomyopathy spent less time on treadmill ( $544.4 \pm 139.5$  vs  $481.3 \pm 127.6$ ;  $p = 0.048$ ) with lower VO<sub>2 peak</sub> mean ( $22.2 \pm 7.4$  vs  $19.0 \pm 4.6$ ;  $p=0.05$ ) compared with Chagas cardiomyopathy. No difference regarding other CPET variables was observed.

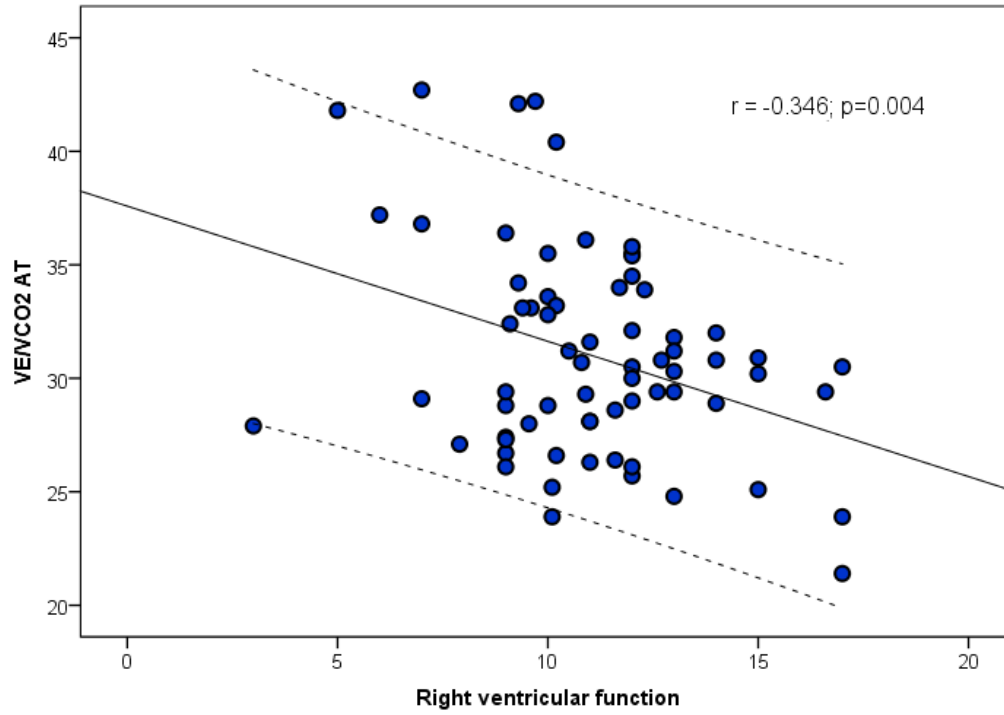
### Determinants of ventilatory efficiency

The parameters correlated with VE/VCO<sub>2AT</sub> are shown in Table 4. VE/VCO<sub>2AT</sub> establish negative correlation with ejection fraction and a positive correlation with left atrial volume and diastolic parameters. The correlation are shown in Table 4. A negative correlation was noted between RV systolic velocity and VE/VCO<sub>2AT</sub> Figure 1.

**Table 4.** Parameters correlated with VE/VCO<sub>2AT</sub> in patients with dilated cardiomyopathy.

| Variables                                     | R      | P value |
|-----------------------------------------------|--------|---------|
| Age (years)                                   | 0.229  | 0.047   |
| NYHA functional class                         | 0.436  | <0.001  |
| E/A ratio                                     | 0.342  | 0.004   |
| E/e' ratio                                    | 0.406  | 0.001   |
| Left atrial volume index (ml/m <sup>2</sup> ) | 0.454  | <0.001  |
| Left ventricular ejection fraction (%)        | -0.415 | <0.001  |
| Right ventricular function                    | -0.346 | 0.004   |

\* Assessed by the peak systolic velocity at the tricuspid annulus.

**Figure 1.** Correlation between right ventricular function and  $VE/VCO_{2AT}$ .

When the parameters entered into a multivariate linear regression analysis, obtained from all significant univariate variables, RV peak systolic velocity, LA volume index and NYHA functional class emerged as predictors of  $VE/VCO_{2AT}$  in patients with dilated cardiomyopathy as shown in Table 5.

**Table 5.** Associated factors of ventilatory efficiency ( $VE/VCO_{2AT}$ ) in patients with dilated cardiomyopathy by multivariate linear regression analysis.

| Variable                     | B-coefficient | t Statistic | p Value |
|------------------------------|---------------|-------------|---------|
| Age (years)                  | 0.049         | 1.517       | 0.136   |
| Gender                       | -0.823        | -0.879      | 0.384   |
| LA volume index ( $ml/m^2$ ) | 0.169         | 6.153       | <0.001  |
| RV systolic velocity (cm/s)  | -0.418        | -2.230      | 0.030   |
| NYHA functional class III    | 3.661         | 2.802       | 0.007   |

The  $R^2$  value for the final multivariate model was 0.60.

## Predictors of outcome

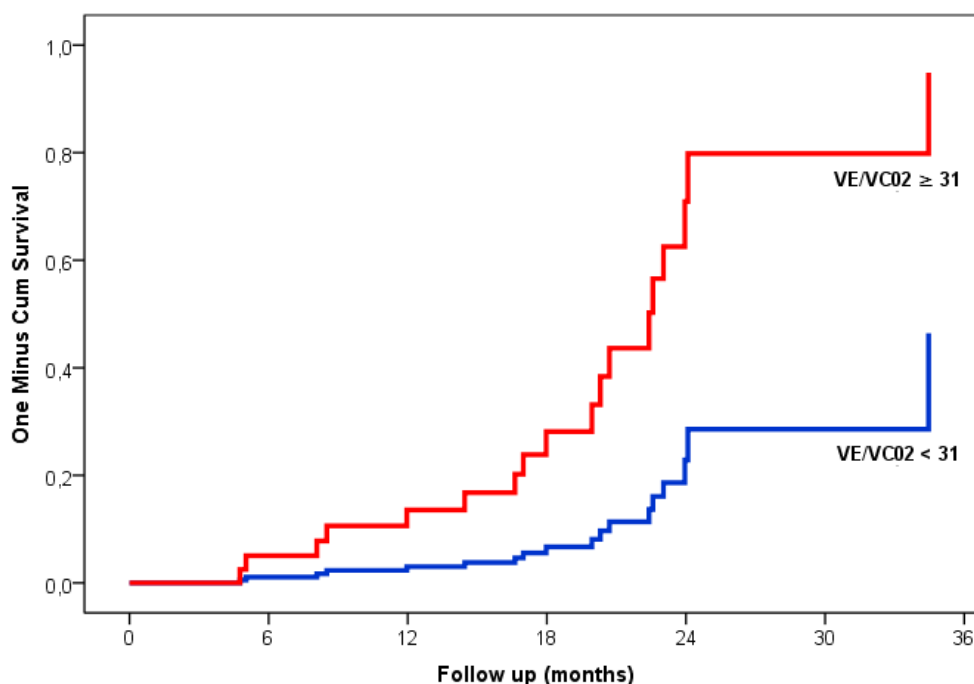
During a mean follow-up of  $17.3 \pm 8.4$  months, 18 events occurred (6 deaths, 5 heart failure hospitalization, 6 ischemic strokes, and one cardiac transplant). We lost three patients during the follow-up. By univariate analysis by Cox model, several variables were associated with poor outcome (Table 6). In the multivariate analysis, the  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  and the lack of beta-blockers use remained as predictors of adverse events in this population. When the  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  was analyzed as a dichotomous variable the lack of beta-blockers did not remain in the final model ( $p=0.087$ ). Based on ROC curve analysis, the best cutoff point of  $VE/VCO_2$  for outcomes discrimination was  $\geq 31$ . Cumulative incidence of adverse events in patients with dilated cardiomyopathy according to the values of  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  is shown in Figure 2. Fourteen patients who had worse outcome showed a  $VE/VCO_{2\text{ Slope}} \geq 34$  and 12 had  $VE/VCO_{2\text{ AT}} \geq 31$ . The  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  was  $> 31$  in 5 (83.3 %) of the patients who died.

**Table 6.** Multivariate Cox Proportional-Hazards Analysis for Predicting Adverse Outcome in patients with dilated cardiomyopathy.

| Variables*                    | Hazard Ratio | (95% CI)     | p Value |
|-------------------------------|--------------|--------------|---------|
| <b>Univariate analysis</b>    |              |              |         |
| NYHA functional class         | 1.863        | 0.886-3.918  | 0.101   |
| LV ejection fraction (%)      | 0.957        | 0.919-1.001  | 0.054   |
| E/e' ratio                    | 1.075        | 1.021-1.132  | 0.006   |
| Left atrial dimension (mm)    | 1.091        | 1.022-1.164  | 0.009   |
| MR severity                   | 2.677        | 1.335-5.369  | 0.006   |
| RV fractional area change (%) | 0.950        | 0.903-1.000  | 0.049   |
| Lack of beta- blockers        | 2.945        | 0.926-9.373  | 0.067   |
| $VO_{2\text{ peak}}$          | 0.889        | 0.804-0.983  | 0.022   |
| PETCO <sub>2</sub> AT         | 0.853        | 0.762-0.938  | 0.001   |
| $VE/VCO_2$ AT                 | 1.183        | 1.084-1.291  | <0.001  |
| $VE/VCO_2$ slope              | 1.096        | 1.039-1.157  | 0.001   |
| <b>Multivariate analysis</b>  |              |              |         |
| $VE/VCO_2$ AT                 | 1.211        | 1.101-1.332  | <0.001  |
| Lack of beta- blockers        | 4.288        | 1.250-14.717 | 0.021   |

NYHA: New York Heart Association;  $VO_2$  = oxygen consumption;  $VE/VCO_2$  = ventilatory equivalent of carbon dioxide; PETCO<sub>2</sub> = expired carbon dioxide pressure; RV: right ventricle; FAC: fractional area change; E/e' = ratio of the early diastolic transmitral flow velocity to early diastolic mitral annular velocity; MR: mitral regurgitation; AT: anaerobic threshold.

**Figure 2.** Cumulative incidence of adverse events in patients with dilated cardiomyopathy and  $VE/VCO_{2AT} \geq 31$  compared to  $VE/VCO_{2AT} < 31$ .



## DISCUSSION

In this prospective study we found that CEPT-based markers of ventilatory inefficiency were able to predict event free-survival in patients with dilated cardiomyopathy. Our results confirmed previous findings [11, 12, 14, 21] and show that other ventilatory variable obtained from CPET can be used to evaluate heart failure patients, which can be assessed not only at exercise peak, but also during submaximal physical exercise. Since many patients with heart failure may stop the CPET before the maximum effort is obtained, due to muscular skeletal factors, arrhythmias or for significant functional limitation during test, performance in physical exercise [18] may be impaired.

### Factors associated with $VE/VCO_{2AT}$ in patients with heart failure secondary to Chagas disease and idiopathic cardiomyopathy

In our study  $VE/VCO_{2AT}$  correlated with left ventricular ejection fraction, diastolic parameters, and with right ventricular function, which was consistent with the results

from previous studies<sup>[22, 23]</sup>. The effort tolerance seems to be directly related to the increase in pulmonary capillary pressure and, therefore, to the elevation of left ventricular filling pressures. The filling pressures, in turn, are related to the diastolic function of the left ventricle.

Pandey *et al.* in a recent meta-analysis, evaluated 6 randomized trials with 276 patients to investigate the impact of physical training on quality of life, ejection fraction and diastolic dysfunction in patients with HF and preserved ejection fraction.<sup>[21]</sup> They concluded that improved effort tolerance was related to improve diastolic function when using the E/e' ratio for this analysis, which did not occur with ejection fraction.

Left atrial volume is a prognostic marker of cardiovascular events<sup>[24]</sup>. This measured has been related to left ventricular diastolic dysfunction, being an expression of dysfunction severity<sup>[25]</sup>, it is also related to left ventricular filling pressures<sup>[25, 26]</sup>. In our study, left atrial volume remained in the final multivariate model as a determinant of ventilatory efficiency, regardless of the E/e' ratio in the model. Since our combined endpoint included cerebral ischemic event<sup>[27]</sup>, the possible explanation for this finding is that left atrial volume is an independent risk factor for stroke in Chagas cardiomyopathy.<sup>[28, 29]</sup> A previous study showed that E/e' ratio and left atrial volume were independent predictors of functional capacity assessed by  $\text{VO}_{2 \text{ peak}}$  in patients with Chagas cardiomyopathy<sup>[30]</sup>

Our findings also suggest an important relationship between ventilatory efficiency and RV performance measured by RV systolic velocity. Functional capacity seems to be more related to RV function than to LV function<sup>[23]</sup>. Lewis *et al.* studied 30 patients with heart failure with left ventricular ejection fraction less than 0.40 and mean pulmonary arterial pressure greater than 25 mm Hg. They found a negative correlation between  $\text{VE} / \text{VCO}_{2 \text{ slope}}$  and RV ejection fraction and positive correlation with pulmonary vascular resistance. However, there was no correlation between  $\text{VE} / \text{VCO}_{2 \text{ slope}}$  and either systemic vascular tone or LV ejection fraction.<sup>[22]</sup>

Resting pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) was correlated with exercise pulmonary vascular resistance in Lewis' study ( $r=0.58$ ;  $p=0.007$ ). Nevertheless, there was a lack of correlation between  $\text{VE} / \text{VCO}_{2 \text{ slope}}$  and PCWP during exercise, suggesting that  $\text{VE} / \text{VCO}_{2 \text{ slope}}$  is not only related to left-sided filling pressure. This findings corroborate with ours, as E/e' ratio and LV ejection fraction did not remain in the final multivariate model as a  $\text{VE} / \text{VCO}_{2\text{AT}}$  determinant.<sup>[22]</sup> Other study with 83 patients

and HF found that, ventilatory efficiency expressed by  $VE/VCO_{2AT}$  was functionally a non-invasive marker of RV function [22]. Ukkonen et al. studied 21 patients with CPET and measured RV oxidative metabolism using (11C) acetate PET imaging [31]. They found that RV oxidative metabolism had a good correlation with ventilatory efficiency ( $r=0.61$ ;  $p=0.058$ ). They concluded that an increased demand on the RV metabolism was possibly due to the increased ventilation/perfusion mismatch and enhanced pulmonary vascular resistance.

Our results also show that functional capacity estimated by NYHA class was a determinant of  $VE/VCO_{2AT}$ . Several studies have shown a correlation between functional capacity and ventilatory efficiency [11, 13, 21]. NYHA class is a subjective parameter with well-established prognostic value in patients with ChD [32]. This variable has good correlation with  $VO_2$  directly measured by the CPET [33]. HF patients have effort intolerance due to multiples factors [34, 35] which leads to a functional capacity reduction.

### **Prognostic value of ventilatory efficiency in patients with heart failure secondary to Chagas disease and idiopathic cardiomyopathy**

Carbon Dioxide ventilatory equivalent ( $VE / VCO_2$ ) is a prognostic variable of CPET of great importance. It is the amount of air that needs be ventilated per minute to eliminate one liter of carbon dioxide ( $CO_2$ ) [18, 19]. It represents the ventilatory efficiency and, in practice, it means the dead space ( $V_D$ ) that is ventilated but is not perfused. Since ventilatory efficiency is dependent on the relationship between the dead space and tidal volume ( $V_D/V_T$ ) we have a high value in patients with cardiac impaired function, reflecting pulmonary perfusion and diffusion disorders. The  $VE / VCO_2$  relationship also depends on the measured moment [15, 18]. The linear regression of ventilation and  $CO_2$  production ( $VE / VCO_{2\text{ slope}}$ ) analysis is most commonly used, and values above 34 correlate with poor prognosis [9, 11].

Ritt et al. followed 55 patients with Chagas cardiomyopathy and severe systolic dysfunction for  $32 \pm 19$  months. There were 39 deaths during the follow-up period. The ventilatory efficiency measured by  $VE/VCO_{2\text{ slope}}$ , in multivariate analysis, remained as the only predictor of events [36]. Similarly, in our study ventilatory efficiency was



strongly related with poor outcome. A cutoff point for  $VE/VCO_{2\text{ slope}}$  that predicts events, [8, 18] used for risk stratification in HF patients was proposed for Arena et al [13]. In our study, we found a cutoff point for  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  of 31 that was related with adverse events. The  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  greater than 31 was able to predict 83.3 % of events in our patients. This parameter is easier to determine than the  $VE/VCO_{2\text{ slope}}$  as it is obtained from a direct measure in anaerobic threshold without any calculation. In the present study, we found a value that is novel in the literature, which open perspective for further studies.

### Study Limitations

We were unable to determine the anaerobic threshold in two patients because of oscillatory pattern of equivalents curves, which is different when we analyze the  $VE/VCO_{2\text{ slope}}$  that is evaluated by linear regression. Therefore, use of  $VE/VCO_{2\text{ slope}}$  in these cases may be useful.

Our population was composite by Chagas and idiopathic cardiomyopathy and other causes of heart failure should be analyzed to represent the overall population with heart failure.

### Conclusions

Ventilatory efficiency assessed by  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  was a powerful predictor of adverse events in patients with dilated cardiomyopathy.  $VE/VCO_{2\text{ AT}} > 31$  predicted unfavorable outcome. The factors associated with  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  were NYHA functional class, left atrial volume and right ventricular function. Assessing  $VE/VCO_{2\text{ AT}}$  is helpful for clinical risk stratification in patients with heart failure due to Chagas and idiopathic cardiomyopathy.

## REFERENCES

1. *Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates*. Wkly Epidemiol Rec, 2015. **90**(6): p. 33-43.
2. Martins-Melo, F.R., et al., *Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis*. Acta Trop, 2014. **130**: p. 167-74.
3. Stolk, W.A., et al., *Between-Country Inequalities in the Neglected Tropical Disease Burden in 1990 and 2010, with Projections for 2020*. PLoS Negl Trop Dis, 2016. **10**(5): p. e0004560.
4. Martins-Melo, F.R., et al., *Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas*. Trop Med Int Health, 2012. **17**(9): p. 1066-75.
5. Dias, J.C., et al., *[Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015]*. Epidemiol Serv Saude, 2016. **25**(spe): p. 7-86.
6. Pereira Nunes Mdo, C., et al., *Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of chagas disease as an etiological factor*. Rev Esp Cardiol, 2010. **63**(7): p. 788-97.
7. Silva, C.P., et al., *Why do patients with chagasic cardiomyopathy have worse outcomes than those with non-chagasic cardiomyopathy?* Arq Bras Cardiol, 2008. **91**(6): p. 358-62.
8. Myers, J., et al., *A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure*. Am Heart J, 2008. **156**(6): p. 1177-83.
9. Guazzi, M., J. Myers, and R. Arena, *Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(10): p. 1883-90.
10. Guazzi, M., et al., *2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations*. Circulation, 2016. **133**(24): p. e694-711.
11. Arena, R., et al., *Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison*. Am Heart J, 2004. **147**(2): p. 354-60.
12. Braga, A.M., et al., *[Predictive value of ventilatory and metabolic variables for risk of death in patients with cardiac failure]*. Arq Bras Cardiol, 2006. **86**(6): p. 451-8.
13. Arena, R., et al., *Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure*. Circulation, 2007. **115**(18): p. 2410-7.
14. Ritt, L.E., et al., *Heart failure survival score in patients with Chagas disease: correlation with functional variables*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2012. **65**(6): p. 538-43.
15. Weber, K.T., et al., *Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure*. Circulation, 1982. **65**(6): p. 1213-23.
16. Arena, R., et al., *The partial pressure of resting end-tidal carbon dioxide predicts major cardiac events in patients with systolic heart failure*. Am Heart J, 2008. **156**(5): p. 982-8.
17. Myers, J., et al., *The lowest VE/VCO<sub>2</sub> ratio during exercise as a predictor of outcomes in patients with heart failure*. J Card Fail, 2009. **15**(9): p. 756-62.
18. American Thoracic, S. and P. American College of Chest, *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(2): p. 211-77.
19. Lang, R.M., 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*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(1): p. 1-39 e14.
20. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2016. **29**(4): p. 277-314.
  21. Kleber, F.X., et al., *Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact*. Circulation, 2000. **101**(24): p. 2803-9.
  22. Methvin, A.B., et al., *Ventilatory inefficiency reflects right ventricular dysfunction in systolic heart failure*. Chest, 2011. **139**(3): p. 617-625.
  23. Nunes Mdo, C., et al., *Functional capacity and right ventricular function in patients with Chagas heart disease*. Eur J Echocardiogr, 2010. **11**(7): p. 590-5.
  24. Pellett, A.A., et al., *Left atrial enlargement and reduced physical function during aging*. J Aging Phys Act, 2013. **21**(4): p. 417-32.
  25. Aouar, L.M.M.E., et al., *Relação entre volume do átrio esquerdo e disfunção diastólica em 500 casos de uma população brasileira*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2013. **101**: p. 52-58.
  26. Teo, S.G., et al., *Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis*. Eur J Echocardiogr, 2010. **11**(1): p. 38-43.
  27. Nunes, M.C., et al., *Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(9): p. 767-76.
  28. Nunes Mdo, C., et al., *[Function of the left atrium in Chagas' cardiomyopathy]*. Arq Bras Cardiol, 2005. **84**(6): p. 452-6.
  29. Nunes, M.C., et al., *Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study*. J Neurol Sci, 2009. **278**(1-2): p. 96-101.
  30. Lima, M.M., et al., *Left ventricular diastolic function and exercise capacity in patients with Chagas cardiomyopathy*. Echocardiography, 2010. **27**(5): p. 519-24.
  31. Ukkonen, H., et al., *Is ventilatory efficiency (VE/VCO(2) slope) associated with right ventricular oxidative metabolism in patients with congestive heart failure?* Eur J Heart Fail, 2008. **10**(11): p. 1117-22.
  32. Rassi, A., Jr., et al., *Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease*. N Engl J Med, 2006. **355**(8): p. 799-808.
  33. Pereira, D.A.G., et al., *Capacidade funcional de indivíduos com insuficiência cardíaca avaliada pelo teste de esforço cardiopulmonar e classificação da New York Heart Association*. Fisioterapia e Pesquisa, 2012. **19**: p. 52-56.
  34. Kitzman, D.W., et al., *Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism*. J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(5): p. 1065-72.
  35. Malhotra, R., et al., *Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure*. JACC: Heart Failure, 2016. **4**(8): p. 607-616.
  36. Ritt, L.E., 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**(4): p. 4584-5.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inicialmente, o nosso estudo foi desenhado para verificar o valor da dissincronia mecânica como determinante da capacidade funcional em pacientes portadores de miocardiopatia dilatada chagásica e idiopática, por meio da ecocardiografia tridimensional em tempo real, um método inovador para avaliação desse parâmetro. Apesar das diversas técnicas para estimativa da dissincronia cardíaca, ainda não existe um método padrão ouro capaz de avaliar a sincronia cardíaca com precisão. Nesse contexto, o ecocardiograma tridimensional nos parecia um método promissor, pois possibilitava a identificação estrutural cardíaca em movimento e em tempo real..

Usamos um ponto de corte de 6 % para o índice de dissincronia e quase todos os nossos pacientes apresentaram alteração desse índice. A frequência de dissincronia foi tão elevada na nossa população que selecionamos 20 controles, voluntários e saudáveis, para validação dos achados. Eles apresentaram índice muito baixo quando comparados aos portadores de miocardiopatia dilatada. Selecionamos, então, um novo ponto de corte de 8% e, dos 32 pacientes avaliados, 16% tiveram alteração desse parâmetro.

Pacientes com índice de dissincronia intraventricular elevado tiveram uma tendência a valores médios da fração de ejeção e fração de encurtamento menores, além de apresentarem a relação  $E/e'$  com valores maiores, mas sem significado estatístico. Além disso, a dissincronia não se correlacionou nem com a capacidade funcional e nem com a eficiência ventilatória. Isso de certa forma foi coerente com a literatura, já que a tolerância ao esforço tem sido associada de forma consistente à função diastólica do ventrículo esquerdo e à função ventricular direita .

No nosso estudo, a capacidade funcional determinada pelo consumo de oxigênio ( $VO_2$  de pico) se correlacionou com a relação  $E/e'$ , com a pressão sistólica na artéria pulmonar e com a função do ventrículo direito, com significado estatístico. Não houve correlação entre a capacidade funcional e a dissincronia intraventricular.

A falta de significância estatística, a princípio, deixou-nos decepcionados e, além disso, não conseguimos definir um ponto de corte para avaliação dessa população que apresenta alta frequência de dissincronia, com alguma implicação clínica.

O teste cardiopulmonar de exercício é um exame não invasivo e fundamental na

avaliação dos pacientes com Insuficiência cardíaca. Mas não é de simples execução. Muitos pacientes, além de não tolerarem o esforço na esteira ergométrica, têm dificuldade para se adaptar à máscara de silicone para coleta dos gases respiratórios. No nosso estudo, alguns problemas técnicos impediram a realização de muitos exames.

A avaliação prognóstica viria em um segundo momento. Com o acompanhamento desses pacientes, a ocorrência de alguns eventos (AVC, transplante cardíaco, internação por IC e morte) mudou o direcionamento da nossa pesquisa. E com a intervenção preciosa das orientadoras surgiu a pergunta: qual seria o papel da eficiência ventilatória na predição de eventos combinados? Essa mudança foi fundamental para a conclusão inicial do trabalho. Nossa perspectiva é acompanhar os pacientes já selecionados e incluir outros. Os resultados consistentes nos levam a vislumbrar novos horizontes.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Nunes, M.C., et al., *Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(9): p. 767-76.
2. Stolk, W.A., et al., *Between-Country Inequalities in the Neglected Tropical Disease Burden in 1990 and 2010, with Projections for 2020*. PLoS Negl Trop Dis, 2016. **10**(5): p. e0004560.
3. Dias, J.C., et al., *[Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015]*. Epidemiol Serv Saude, 2016. **25**(spe): p. 7-86.
4. Braga, A.M., et al., *[Predictive value of ventilatory and metabolic variables for risk of death in patients with cardiac failure]*. Arq Bras Cardiol, 2006. **86**(6): p. 451-8.
5. Guazzi, M., et al., *2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations*. Circulation, 2016. **133**(24): p. e694-711.
6. Arena, R., et al., *Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure*. Circulation, 2007. **115**(18): p. 2410-7.
7. Myers, J., et al., *The lowest VE/VCO<sub>2</sub> ratio during exercise as a predictor of outcomes in patients with heart failure*. J Card Fail, 2009. **15**(9): p. 756-62.
8. Chua, T.P., et al., *Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(7): p. 1585-90.
9. Ritt, L.E., 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**(4): p. 4584-5.
10. Nouvellet, P., E. Dumonteil, and S. Gourbiere, *The improbable transmission of Trypanosoma cruzi to human: the missing link in the dynamics and control of Chagas disease*. PLoS Negl Trop Dis, 2013. **7**(11): p. e2505.
11. Dias, J.C., *Chagas disease: successes and challenges*. Cad Saude Publica,

2006. **22**(10): p. 2020-1.

12. Bern, C., et al., *Trypanosoma cruzi and Chagas' Disease in the United States*. Clin Microbiol Rev, 2011. **24**(4): p. 655-81.
13. *Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates*. Wkly Epidemiol Rec, 2015. **90**(6): p. 33-43.
14. Martins-Melo, F.R., et al., *Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis*. Acta Trop, 2014. **130**: p. 167-74.
15. Martins-Melo, F.R., et al., *Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas*. Trop Med Int Health, 2012. **17**(9): p. 1066-75.
16. Ianni, B.M., et al., *Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form*. Arq Bras Cardiol, 2001. **77**(1): p. 59-62.
17. Ribeiro, A.L., et al., *Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy*. Nat Rev Cardiol, 2012. **9**(10): p. 576-89.
18. Rocha, M.O., M.C. Nunes, and A.L. Ribeiro, *Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiomyopathy*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2009. **104 Suppl 1**: p. 159-66.
19. Pereira Nunes Mdo, C., et al., *Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of chagas disease as an etiological factor*. Rev Esp Cardiol, 2010. **63**(7): p. 788-97.
20. Silva, C.P., et al., *Why do patients with chagasic cardiomyopathy have worse outcomes than those with non-chagasic cardiomyopathy?* Arq Bras Cardiol, 2008. **91**(6): p. 358-62.
21. Marin-Neto, J.A., et al., *Pathogenesis of chronic Chagas heart disease*. Circulation, 2007. **115**(9): p. 1109-23.
22. Rochitte, C.E., 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**(8): p. 1553-8.
23. Arena, R., et al., *Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison*. Am Heart J, 2004. **147**(2): p. 354-60.
  24. Herdy, A.H., et al., *Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation*. Arq Bras Cardiol, 2016. **107**(5): p. 467-481.
  25. Ghio, S., et al., *Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(1): p. 183-8.
  26. Malhotra, R., et al., *Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure*. JACC: Heart Failure, 2016. **4**(8): p. 607-616.
  27. Weber, K.T., et al., *Advances in the evaluation and management of chronic cardiac failure*. Chest, 1984. **85**(2): p. 253-9.
  28. Weber, K.T., et al., *Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure*. Circulation, 1982. **65**(6): p. 1213-23.
  29. Bacal, F., et al., *II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2010. **94**: p. e16-e76.
  30. Baba, R., et al., *Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(6): p. 1567-72.
  31. Yancy, C.W., et al., *2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America*. Circulation, 2017. **136**(6): p. e137-e161.
  32. Kleber, F.X., et al., *Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact*. Circulation, 2000. **101**(24): p. 2803-9.
  33. Robbins, M., et al., *Ventilatory and heart rate responses to exercise : better*



*predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption.* Circulation, 1999. **100**(24): p. 2411-7.

34. Mezzani, A., et al., *Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009. **16**(3): p. 249-67.
35. Ferreira, A.M., et al., *Ventilatory efficiency and the selection of patients for heart transplantation.* Circ Heart Fail, 2010. **3**(3): p. 378-86.
36. Myers, J., et al., *Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure.* Circ Heart Fail, 2013. **6**(2): p. 211-8.
37. Arena, R., et al., *The partial pressure of resting end-tidal carbon dioxide predicts major cardiac events in patients with systolic heart failure.* Am Heart J, 2008. **156**(5): p. 982-8.
38. American Thoracic, S. and P. American College of Chest, *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing.* Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(2): p. 211-77.
39. Ritt, L.E., et al., *Heart failure survival score in patients with Chagas disease: correlation with functional variables.* Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2012. **65**(6): p. 538-43.
40. Oliveira, F.P. and R.C. Pedrosa, *Ventilatory response during exercise among chronic Chagas cardiopathy patients.* Sao Paulo Med J, 2006. **124**(5): p. 280-4.
41. Pedrosa, R.C., M.F. Melo, and E.A. Saad, *[Anaerobic threshold detected using "V-slope analysis" in chronic chagasic disease].* Rev Soc Bras Med Trop, 1997. **30**(2): p. 129-38.
42. Mady, C., et al., *Capacidade funcional máxima e função diastólica em portadores de cardiomiopatia chagásica sem insuficiência cardíaca congestiva.* Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 1997. **69**: p. 237-241.
43. Oliveira, F.P., R.C. Pedrosa, and A. Giannella-Neto, *Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas' heart disease.* Arq

Bras Cardiol, 2000. **75**(6): p. 481-98.

44. Mady, C., et al., *[Maximal functional capacity, ejection fraction, and functional class in Chagas cardiomyopathy. Are these indices related?]*. Arq Bras Cardiol, 2005. **84**(2): p. 152-5.
45. Guimaraes, G.V., et al., *A cutoff point for peak oxygen consumption in the prognosis of heart failure patients with beta-blocker therapy*. Int J Cardiol, 2010. **145**(1): p. 75-7.
46. Pereira, D.A.G., et al., *Capacidade funcional de indivíduos com insuficiência cardíaca avaliada pelo teste de esforço cardiopulmonar e classificação da New York Heart Association*. Fisioterapia e Pesquisa, 2012. **19**: p. 52-56.
47. Fialho, P.H., 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, 2012. **45**(2): p. 220-4.
48. Ciolac, E.G., et al., *Effects of age on aerobic capacity in heart failure patients under beta-blocker therapy: possible impact in clinical decision-making?* Cardiol J, 2013. **20**(6): p. 655-61.
49. Costa, H.S., et al., *Functional capacity and risk stratification by the Six-minute Walk Test in Chagas heart disease: comparison with Cardiopulmonary Exercise Testing*. Int J Cardiol, 2014. **177**(2): p. 661-3.
50. Costa, H.S., et al., *Assessment of Functional Capacity in Chagas Heart Disease by Incremental Shuttle Walk Test and its Relation to Quality-of-Life*. Int J Prev Med, 2014. **5**(2): p. 152-8.
51. Mediano, M.F., et al., *Cardiac rehabilitation program in patients with Chagas heart failure: a single-arm pilot study*. Rev Soc Bras Med Trop, 2016. **49**(3): p. 319-28.
52. Alves, R., et al., *Peak oxygen uptake during the incremental shuttle walk test in a predominantly female population with Chagas heart disease*. Eur J Phys Rehabil Med, 2016. **52**(1): p. 20-7.
53. Nunes Mdo, C., et al., *Functional capacity and right ventricular function in patients with Chagas heart disease*. Eur J Echocardiogr, 2010. **11**(7): p. 590-5.

54. Grewal, J., et al., *Left ventricular function and exercise capacity*. JAMA, 2009. **301**(3): p. 286-94.
55. Kitzman, D.W., et al., *Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism*. J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(5): p. 1065-72.
56. Methvin, A.B., et al., *Ventilatory inefficiency reflects right ventricular dysfunction in systolic heart failure*. Chest, 2011. **139**(3): p. 617-625.
57. Pellett, A.A., et al., *Left atrial enlargement and reduced physical function during aging*. J Aging Phys Act, 2013. **21**(4): p. 417-32.
58. Pandey, A., et al., *Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials*. Circ Heart Fail, 2015. **8**(1): p. 33-40.
59. Nunes, M.P., 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**(6): p. 634-41.
60. Lang, R.M., 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*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(1): p. 1-39 e14.
61. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2016. **29**(4): p. 277-314.
62. Acquatella, H., *Echocardiography in Chagas heart disease*. Circulation, 2007. **115**(9): p. 1124-31.

## ANEXO E APÊNDICES

### Anexo I: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

**Projeto: CAAE – 0682.0.203.000-11**

**Interessado(a): Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG**

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 04 de maio de 2012, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Fatores determinantes da intolerância ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca secundária à miocardiopatia dilatada chagásica e idiopática"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Prof. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**

## **Apêndice I: TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA A PARTICIPAÇÃO EM PROJETO DE PESQUISA**

### **TÍTULO DA PESQUISA: O VALOR PROGNÓSTICO DA EFICIÊNCIA VENTILATÓRIA EM PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA DILATADA**

**INTRODUÇÃO:** Antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda as explicações sobre os procedimentos que estamos propondo. Este Termo de Consentimento descreve o objetivo, os procedimentos, os benefícios, os riscos e possíveis desconfortos que este estudo pode causar. Por isso, leia estas informações com bastante atenção.

**OBJETIVO:** Fazer avaliação da capacidade de realizar esforço físico, da função do coração e dos níveis de substâncias inflamatórias no sangue de pacientes portadores de insuficiência cardíaca devido ao acometimento cardíaco pela doença de Chagas e de causa não conhecida (idiopática).

**RESUMO:** A Insuficiência Cardíaca ocorre por uma doença do coração (cardiopatia), levando a dilatação e diminuição da força de bombear o sangue. Por isso você sente cansaço fácil e falta de ar, especialmente quando faz esforço. Vários mecanismos podem levar a diminuição da capacidade de tolerar o esforço físico, mas a contribuição de cada um deles ainda é pouco conhecida. Por este motivo você está sendo convidado a participar deste estudo que consiste na realização de exames com o objetivo de esclarecer melhor a intolerância ao esforço físico na insuficiência cardíaca.

**PROCEDIMENTOS:** A sua participação neste estudo requer que você compareça ao Hospital das Clínicas da UFMG para realização de uma consulta, uma coleta de sangue, um eletrocardiograma, um ecocardiograma e um teste de esforço (teste cardiopulmonar de exercício). Na consulta, que dura cerca de 20 minutos, serão feitas perguntas sobre estado de saúde feito o exame físico habitual, incluindo medição da pressão arterial e ausculta do coração. O Eletrocardiograma é um exame rápido (10 minutos) e simples pelo qual a atividade elétrica do coração é avaliada, colocando-se eletrodos sobre o peito e nos braços e pernas. O Ecocardiograma é um ultra-som do coração, sem risco para o paciente e amplamente utilizado na cardiologia atual. O paciente fica deitado do lado esquerdo durante 30 minutos e através de transdutores de ultra-som colocados no tórax é possível obter as imagens do coração. O Teste Cardiopulmonar de Exercício ou ergoespirometria é realizado na esteira com o objetivo de avaliar a resposta de todo o seu corpo frente ao esforço físico, com controle do eletrocardiograma, da sua respiração através do uso de uma máscara ajustada ao rosto, e medida da pressão arterial. O teste, que dura cerca de 30 minutos, consiste em caminhar na esteira até ficar bastante cansado, quando então, o exame é interrompido. O exame será realizado por cardiologista especializada e a sala de exame é equipada com todos os aparelhos necessários para garantir a sua segurança. Não é necessário jejum para realização de nenhum dos exames e todos os medicamentos que você usa devem ser tomados de acordo com sua rotina diária.

**BENEFÍCIOS:** Os exames que você vai realizar irão trazer novos esclarecimentos sobre o seu estado de saúde e podem ajudar seu médico no seu tratamento. Além disto, a sua participação neste estudo poderá contribuir muito para ampliar o conhecimento médico da insuficiência cardíaca, podendo contribuir, no futuro, para a melhoria do tratamento desta doença.

Não haverá nenhuma forma de ressarcimento e/ou indenização financeira.

**CONFIDENCIALIDADE:** Os resultados de seus exames serão analisados em sigilo e você não será identificado em qualquer trabalho que resulte desta pesquisa. No entanto, a pesquisadora, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em pesquisa UFMG, poderão ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza a pesquisadora a fornecer seus registros para o orientador e para o comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

**DESLIGAMENTO:** A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você já tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento, sem prejuízo para a continuidade de seu tratamento.

**CONTATO COM PESQUISADOR:** Pode ser feito pelo telefone 3409-9437 (Setor de cardiologia Hospital das Clínicas da UFMG/ DRA MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES. Caso tenha alguma dúvida sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, no número: 3409-4592, situado na Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II/sala 2005.

**Liberdade de consentimento:** Concordo voluntariamente em participar do estudo acima proposto. Lí este formulário, ou me foi lido, e aceito os riscos, os regulamentos e as normas estabelecidas. Conhecendo essas condições e tendo tido a oportunidade de formular perguntas que me foram respondidas satisfatoriamente, consinto em participar.

Data:

Assinatura \_\_\_\_\_ do

Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ do

Pesquisador: \_\_\_\_\_

Pesquisador:

**Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes - fone 3409-9437 \Dra Fernanda Rodrigues de Almeida**

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG - (31) 3409-4592

**Apêndice II: PROTOCOLO - ERGOESPIROMETRIA**

DATA DO EXAME: \_\_/\_\_/\_\_

|                       |                                                                       |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| IDENTIFICAÇÃO         |                                                                       |
| NOME                  |                                                                       |
| TELEFONE              | DATA DE NASCIMENTO __/__/__                                           |
| SOROLOGIA PARA CHAGAS | TABAGISMO : SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> |
| IDADE no dia do exame | IMC                                                                   |
| SEXO                  | CLASSE FUNCIONAL                                                      |
| ALTURA                |                                                                       |
| PESO                  |                                                                       |

**MEDICAÇÃO EM USO**

|                 |  |          |  |                |  |
|-----------------|--|----------|--|----------------|--|
| FUROSEMIDA      |  | IECA/BRA |  | AMIODARONA     |  |
| ESPIRONOLACTONA |  | DIGITAL  |  | BETABLOQUEADOR |  |
| OUTROS:         |  |          |  |                |  |

**ELETROCARDIOGRAMA**

|                     |  |             |  |
|---------------------|--|-------------|--|
| ESV                 |  | INTERV-PR   |  |
| ESSV                |  | DURAÇÃO QRS |  |
| Transtorno condução |  | BRE         |  |
| Distúrbio AV        |  | BRD         |  |
| FA                  |  | HBAE        |  |

**ECO 3D**

|         |  |         |  |
|---------|--|---------|--|
| VDF- 3D |  | FE- 3D  |  |
| VSF- 3D |  | TDI- 16 |  |
| SV- 3D  |  | TDI- 12 |  |

## TESTE ERGOMÉTRICO

|                             |  |                        |  |
|-----------------------------|--|------------------------|--|
| Test Max ou Submax          |  | PETCO2-LA              |  |
| TEMPO ESTEIRA               |  | VCO2-pico              |  |
| FC INICIAL                  |  | R-pico                 |  |
| FC final do repouso         |  | VE-pico                |  |
| FC pico esforço             |  | VE-periodica           |  |
| FC 1 min recup              |  | PCR-atingido           |  |
| Delta FC pico 1 min         |  | PETCO2-repouso         |  |
| FC MaxPREV idade            |  | PETCO2-pico            |  |
| FC MaxPREV Tanaka           |  | PETCO2- PCR            |  |
| FC pico percent Prev-idade  |  | Delta-PETCO2-Peak rest |  |
| FC pico percent Prev-Tanaka |  | SLOPE FULL             |  |
| Indice- cronotrop           |  | INTERCEPT<br>SLOPEFULL |  |
| PAS pré-esforço             |  | SLOPE-atePCR           |  |
| PAD pré-esforço             |  | Intercepto-slope-pcr   |  |
| PAS pico                    |  | VEVCO2-repouso         |  |
| PAD pico                    |  | VEVCO2-nadir           |  |
| VO2 pico- L                 |  | VEVCO2-PICO            |  |
| VO2 pico- percent PREV      |  | OUES-CF                |  |
| LA- identif                 |  | OUES-SF                |  |
| VO2- abs- LA                |  | Qualidade exame        |  |
| VEVCO2-LA                   |  | Confiab-maximal id     |  |



**ECOCARDIOGRAMA**

|                |    |                             |                  |
|----------------|----|-----------------------------|------------------|
| <b>MODO M</b>  |    |                             |                  |
| Ved            | VD |                             |                  |
| Ves            |    | PSAP                        |                  |
| SIV            |    | REGURGITAÇÃO                |                  |
| PP             |    | IM                          |                  |
| FE             |    | IAo                         |                  |
| FS             |    | IT                          |                  |
| Ao             |    | IP                          |                  |
| AE             |    | <b>BIDIMENSIONAIS</b>       |                  |
| <b>DOPPLER</b> |    | VDF                         |                  |
| E              |    |                             |                  |
| A              |    | VSF                         |                  |
| DT             |    | VENTRICULO E                |                  |
| VmaxIT         |    | Aneurisma apical<br>VE      |                  |
| Volume AE      |    | Trombo apical               |                  |
| SEPTAL -E      |    | Déficit contrátil           |                  |
| SEPTAL - A     |    | Déficit contrátil-<br>local |                  |
| SEPTAL- S      |    | <b>VENTRÍCULO D</b>         |                  |
| LATERAL- E     |    | Dilatação                   | ANEURISMA APICAL |
| LATERAL- A     |    | Hipocontratilidade          | FAC              |
| LATERAL-S      |    | Área VD diástole            | TROMBO           |
| DOPPLER-VD-E   |    | Área VD sístole             |                  |
| DOPPLER-VD-A   |    | Índice A                    |                  |
| DOPPLER- VD-S  |    | Índice B                    |                  |

### Apêndice III: PROTOCOLO DE SEGUIMENTO – CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

#### IDENTIFICAÇÃO:

|                |          |           |                  |
|----------------|----------|-----------|------------------|
| Nome :         |          | Idade :   | Data do contato: |
| Rua :          |          | Cidade :  |                  |
| Telefone Fixo: | Celular: | Contatos: |                  |

|                                         |        |                |                 |                     |                    |  |
|-----------------------------------------|--------|----------------|-----------------|---------------------|--------------------|--|
| <b>Eventos durante o seguimento:</b>    |        |                |                 |                     |                    |  |
| <b>Morte</b>                            | 1-Não  | 2-Não cardíaca | 3- Morte súbita | 4- ICC              | 5- Tromboembolismo |  |
| <b>Data da morte</b>                    |        |                |                 |                     |                    |  |
| <b>Piora da Classe Funcional (NYHA)</b> | 1- Não | 2- Classe II   | 3- Classe III   | 4- Classe IV        |                    |  |
| <b>Novo Tromboembolismo</b>             | 1- Não | 2- Pulmonar    | 3- AIT          | 4- AVC isquêmico    |                    |  |
| <b>Data do evento</b>                   |        |                |                 |                     |                    |  |
| <b>Implante de <i>devices</i></b>       | 1-Não  | 2- Marca-passo | 3-CDI           | 4- Ressincronização |                    |  |
| <b>Transplante</b>                      | 1- Não |                |                 | 2- Sim              |                    |  |
| <b>Comentários gerais</b>               |        |                |                 |                     |                    |  |



## FOLHA DE APROVAÇÃO

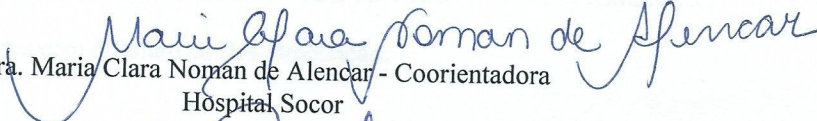
**“O valor prognóstico da eficiência ventilatória em pacientes com  
miocardiopatia dilatada”**

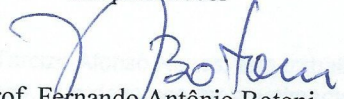
**FERNANDA RODRIGUES DE ALMEIDA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

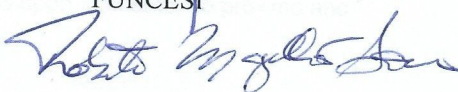
Aprovada em 01 de fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:

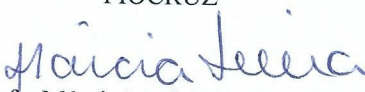
  
Prof.ª Maria do Carmo Pereira Nunes - Orientadora  
UFMG

  
Dra. Maria Clara Noman de Alencar - Coorientadora  
Hospital Socor

  
Prof. Fernando Antônio Botoni  
UFMG

  
Prof. Henrique Silveira Costa  
FUNCESI

  
Dr. Roberto Magalhães Saraiva  
FIOCRUZ

  
Prof.ª Márcia Maria Oliveira Lima  
UFVJM

Belo Horizonte, 1 de fevereiro de 2018.