

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação

Jhessica Macieira Pereira

**FATORES DETERMINANTES DA CAPACIDADE FUNCIONAL NA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE ETIOLOGIA CHAGÁSICA E NÃO
CHAGÁSICA**

Belo Horizonte
2022

Jhessica Macieira Pereira

**FATORES DETERMINANTES DA CAPACIDADE FUNCIONAL NA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE ETIOLOGIA CHAGÁSICA E NÃO
CHAGÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência da Reabilitação

Orientador: Prof. Dr. Luciano Fonseca Lemos de Oliveira

Belo Horizonte
2022

P436f Pereira, Jhessica Macieira
2022 Fatores determinantes da capacidade funcional na insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e não chagásica. / [manuscrito]. Jhessica Macieira Pereira – 2022. 55 f.: il.

Orientador: Luciano Fonseca Lemos de Oliveira

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

Bibliografia: f. 47-52

1. Insuficiência cardíaca – Teses. 2. Doença de Chagas – Teses. 3. Capacidade motora – Teses. I. Oliveira, Luciano Fonseca Lemos de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. III. Título.

CDU: 615.825

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Sheila Margareth Teixeira Adão, CRB 6: n° 2106, da Biblioteca da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

UFMG

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA JHESSICA MACIEIRA PEREIRA

Realizou-se, no dia 12 de julho de 2022, às 09:00 horas, de forma remota, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Fatores determinantes da capacidade funcional na insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e não chagásica*, apresentada por JHESSICA MACIEIRA PEREIRA, número de registro 2020721176, graduada no curso de FISIOTERAPIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Luciano Fonseca Lemos de Oliveira - Orientador (UFMG), Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira (UFMG), Prof(a). Marcus Vinícius Simões (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 12 de julho de 2022.

Prof(a). Luciano Fonseca Lemos de Oliveira (Doutor)

Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira (Doutora)

Prof(a). Marcus Vinícius Simões (Doutor)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fatores determinantes da capacidade funcional na insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e não chagásica

JHESSICA MACIEIRA PEREIRA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, área de concentração DESEMPENHO FUNCIONAL HUMANO.

Aprovada em 12 de julho de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Luciano Fonseca Lemos de Oliveira - Orientador
UFMG

Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira
UFMG

Prof(a). Marcus Vinicius Simões
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Belo Horizonte, 12 de julho de 2022.

AGRADECIMENTOS

Foram dois longos anos, vivências e experiências que possivelmente nunca passaram pelo meu imaginário. Nunca estivemos tão sedentos pela ciência e pela pesquisa científica, logo, é de fato gratificante a construção desse mestrado. Para tanto, venho agradecer a todos que direta e indiretamente dividiram comigo todas as experiências vividas durante este período.

Primeiramente agradeço a Deus, pela força, coragem e determinação para conseguir concluir o curso. A minha mãe e minha irmã, que me ampararam, cuidaram e me incentivaram todos dias, secando todas as lágrimas e dividindo todos os sorrisos. Ao meu cunhado Alexander, por todo o carinho e dedicação.

Agradeço ao meu professor Luciano, por todos os ensinamentos, mas principalmente pela paciência, humanidade e sensatez ao acompanhar meu processo evolutivo. A minha dupla Thayrine, que mesmo se mostrando antagônica a muitas das minhas características pessoais, fez de nossas diferenças o acréscimo necessário para que nos completássemos, com uma parceria inquestionável como alunas, equipe e amigas. E como poderia me esquecer da equipe formada para estudar os corações, mas unidos pela cumplicidade e amizade, ao Rafael e Enrico que me ensinaram todos os obstáculos da estatística. Ao Fábio pela parceria das longas horas de discussão de casos no ambulatório.

Agradeço a meus amigos e familiares a compreensão pelos momentos de ausência e distanciamento, e por se mostrarem presentes diante a necessidade com os abraços mais calorosos.

A meus colegas de trabalho, por todo apoio na cobertura e troca de plantões e o acolhimento dos momentos mais difíceis. A todos os pacientes e familiares que gentilmente aceitaram participar da pesquisa.

Por fim, agradeço aos membros do departamento de fisioterapia da EEEFTO, principalmente aos professores Danielle Gomes, Marcelo Velloso e Fernanda Lanza, pela parceria nos laboratórios, cuidados e ensinamentos prestados e ao professor Manoel Otávio, que gentilmente, nos recebeu oferecendo todo o seu conhecimento para o desenvolvimento de nossos trabalhos.

**“Não vim até aqui pra desistir agora
Entendo você se você quiser ir embora
Não vai ser a primeira vez
Nas últimas 24 horas
Mas eu não vim até aqui pra desistir agora**

**Minhas raízes estão no ar
Minha casa é qualquer lugar
Se depender de mim eu vou até o fim
Voando sem instrumentos
Ao sabor do vento
Ae depender de mim eu vou até o fim**

**Não vim até aqui pra desistir agora
Entendo você se você quiser ir embora
Não vai ser a primeira vez
Em menos de 24 horas
Mas eu não vim até aqui pra desistir agora**

**A ilha não se curva noite a dentro vida afora
Toda a vida, o dia inteiro
Não seria exagero
Se depender de mim eu vou até o fim**

**Cada célula, todo fio de cabelo
Falando assim parece exagero
Mas se depender de mim
Eu vou até o fim**

**Não vim até aqui pra desistir agora
Não vim até aqui pra desistir”**

Humberto Gessinger

PREFÁCIO

O presente trabalho foi desenvolvido a fim de contribuir com o conhecimento da comunidade científica propiciando entendimento dos mecanismos associados à redução da capacidade funcional de diferentes etiologias da insuficiência cardíaca. Estudamos a Cardiopatia Chagásica e não Chagásica e suas implicações sobre a capacidade funcional dos indivíduos acometidos. Realizamos a comparação entre os grupos a fim de avaliar a homogeneidade da amostra. A partir da associação de variáveis extraídas do ecocardiograma com o $VO_{2\text{pico}}$ obtido no teste de esforço cardiopulmonar, identificamos os fatores preditores da capacidade funcional em cada grupo, possibilitando a elaboração de uma fórmula de predição para calcular o $VO_{2\text{estimado}}$. Dessa forma, torna-se possível a avaliação da capacidade funcional em áreas endêmicas com difícil acesso aos testes funcionais ou sem equipe e equipamento especializados para a sua execução.

O conteúdo deste trabalho foi apresentado contendo uma introdução estendida, incluindo uma breve revisão bibliográfica com aspectos epidemiológicos, demográficos, sociais e fisiopatológicos que envolvem a doença estudada. A metodologia empregada para elaboração do trabalho, assim como a análise estatística utilizada para elaboração dos resultados foi apresentada em sequência. Os resultados encontrados assim como a discussão foram retratados em formato de artigo científico descrito em inglês com a formatação especificada pela revista “*Journal of Cardiac Failure*”, onde o mesmo será enviado para publicação. As considerações finais, concluem todo o processo de trabalho desde elaboração da hipótese até as implicações finais dos resultados obtidos.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A insuficiência cardíaca (IC) é um problema de saúde pública crescente no Brasil e no mundo, sendo caracterizada por sinais precoces de dispneia, fadiga e limitação importante aos esforços físicos. Os mecanismos cardíacos envolvidos na redução da capacidade de esforço são controversos. Na população com IC de etiologia não chagásica (IC-NCH), estudos anteriores sugerem que a função cardíaca, especialmente a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), não apresenta associação relevante com o estado funcional. No entanto, diante das peculiaridades da IC de etiologia chagásica (IC-CH), estudos recentes sugerem que os fatores preditivos para a capacidade funcional desses indivíduos podem envolver a função e morfologia cardíaca.

OBJETIVO: Identificar os fatores determinantes da capacidade funcional na IC de etiologia chagásica e não chagásica.

MÉTODOS: Estudo observacional e que envolveu 178 pacientes consecutivos com IC e submetidos ao exame clínico, teste de esforço cardiopulmonar (TCPE) e ecocardiograma como parte da avaliação clínica padrão. A amostra foi dividida entre IC chagásica (IC-CH, n=101) e não chagásica (IC-NCH=77). Foi realizada a análise de correlação e posteriormente a regressão linear multivariada para identificar os fatores preditivos independentes associados ao $VO_{2\text{pico}}$ nos diferentes grupos. De acordo com os preditores encontrados foi elaborado a fórmula de predição para o VO_2 estimado. O nível de significância alfa de 5%.

RESULTADOS: Não houve diferenças estatísticas entre os grupos em relação à idade (56.2 ± 13.4 vs 55.1 ± 11.7 anos, $p=0.58$) e na proporção entre homens e mulheres (56 (55.4) vs 45 (44.5), $p=0.69$). Quando comparado ao grupo IC-NCH, o grupo IC-CH apresentou menor IMC ($25.7 \pm 4,6$ vs 29.5 ± 5 Kg/m, $p < 0.001$), maior $VO_{2\text{pico}}$ (16.8 ± 6.1 vs 13.8 ± 4.3 ml/Kg/min, $p < 0.001$) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE, 42.6 ± 18 vs $28.9 \pm 9.7\%$, $p < 0.001$). Em relação à classificação funcional de NYHA, o grupo IC-CH apresentou classe I (40%), II (30%), III (28%) e IV (3%). Já o grupo IC-NCH, apresentou classe III (38%), II (30%) e I (9%), sem indivíduos em classe IV. No grupo IC-CH, o $VO_{2\text{pico}}$ se correlacionou significativamente com a idade, sexo masculino, classe funcional (CF-NYHA), FEVE, diâmetro do átrio esquerdo (AE), diâmetro diastólico do VE, índice de massa do VE e onda E ($p < 0,05$). Na análise multivariada deste grupo, somente a idade, sexo masculino, FEVE e onda E

permaneceram associados ao $VO_{2\text{pico}}$ com R^2 ajustado= 0,67, $p<0,0001$. No grupo IC-NCH, o $VO_{2\text{pico}}$ se associou com idade, sexo, CF-NYHA e AE. Na análise multivariada, apenas o sexo, a CF-NYHA e o AE permaneceram associados com o $VO_{2\text{pico}}$ (R^2 ajustado= 0,27, $p<0,0001$). Nos pacientes que foi possível a avaliação da pressão sistólica da artéria pulmonar (PASAP) e a função sistólica do ventrículo direito (TAPSE), foi observado no grupo IC-CH, correlação significativa do $VO_{2\text{pico}}$ somente com a PASAP ($r=0,60$, $p<0,001$) enquanto no grupo IC-NCH, o $VO_{2\text{pico}}$ se correlacionou com a TAPSE ($r= 0,57$, $p= 0,02$).

CONCLUSÃO: Em pacientes com IC de etiologia chagásica o sexo, a função sistólica e diastólica do VE, assim como a hipertensão pulmonar predizem a capacidade funcional. Por outro lado, em pacientes com IC de outra etiologia, sexo, a CF-NYHA, o diâmetro do átrio esquerdo e a função sistólica do ventrículo direito parecem impactar em menor intensidade a capacidade funcional.

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

ABSTRACT

INTRODUCTION: Heart failure (HF) is a growing public health problem in Brazil and in the world, being characterized by early signs of dyspnea, fatigue and significant limitation to physical efforts. The cardiac mechanisms involved in the reduction of exercise capacity are controversial. In the population with non-chagasic HF (NCH-HF), previous studies suggest that cardiac function, especially left ventricular ejection fraction (LVEF), does not show relevant association with functional status. However, given the peculiarities of HF of Chagas Disease etiology (CH-HF), recent studies suggest that the determining factors for the functional capacity of these subjects may involve cardiac function and morphology.

OBJECTIVE: To identify the determinants of functional capacity in HF of Chagas and non-Chagas etiology.

METHODS: Observational study involving 178 patients with HF who underwent clinical examination, cardiopulmonary exercise testing (CPET) and echocardiogram as part of the standard clinical evaluation. The sample was divided into Chagas HF (CH-HF, n=101) and non-Chagas (NCH-HF=77). Correlation analysis and multivariate linear regression were performed to identify independent predictors associated with VO_{2peak} in the different groups. According to the predictors found, the prediction formula for the estimated VO_2 was elaborated. The significance level of 5%.

RESULTS: There were no statistical differences between the groups in terms of age (56.2 ± 13.4 vs 55.1 ± 11.7 years, $p=0.58$) and gender proportion (56 (55.4) vs 45 (44.5), $p=0.69$). When compared to the NCH-HF group, the CH-HF group had a lower BMI (25.7 ± 4.6 vs 29.5 ± 5 Kg/m, $p < 0.001$), higher VO_{2peak} (16.8 ± 6.1 vs 13.8 ± 4.3 ml/Kg/min, $p < 0.001$) and left ventricular ejection fraction (LVEF, 42.6 ± 18 vs $28.9 \pm 9.7\%$, $p < 0.001$). Regarding the NYHA functional classification, the CH-HF group presented class I (40%), II (30%), III (28%) and IV (3%). The NCH-HF group presented class III (38%), II (30%) and I (9%), with no subjects in class IV. There were no statistical differences in terms of age ($p=0.58$) and in the proportion between men and women ($p=0.69$). In the CH-HF group, VO_{2peak} was significantly correlated with age, male gender, functional class (NYHA-FC), LVEF, left atrial (LA) diameter, LV diastolic diameter, LV mass index, and E wave ($p < 0.05$). In the multivariate analysis of this group, only age, male gender, LVEF and E wave remained associated with VO_{2peak} with adjusted $R^2 = 0.67$, $p < 0.0001$. In the NCH-HF group, VO_{2peak} was associated with age, gender, NYHA-FC

and LA diameter. In the multivariate analysis, only male gender, NYHA-FC and LA diameter remained associated with VO_{2peak} (adjusted $R^2= 0.27$, $p<0.0001$). In patients who were able to assess pulmonary artery systolic pressure (PASP) and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), a significant correlation between VO_{2peak} and PASP was observed in the CH-HF group ($r=0.60$, $p <0.001$) while VO_{2peak} was correlated with TAPSE ($r=0.57$, $p=0.02$) in the NCH-HF group.

CONCLUSION: In patients with HF from Chagas etiology, gender, LV systolic and diastolic function, as well as pulmonary hypertension predict functional capacity. Conversely, in patients with HF from other etiology, sex, NYHA-FC, left atrial diameter and right ventricular systolic function seem to have a lesser impact on functional capacity.

Keywords: Cardiopulmonary exercise test. Chronic Chagas cardiomyopathy. Heart failure.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Dispersion plots illustrating the correlation analysis in the patients with Chagas HF	35
FIGURA 2 - Dispersion plots illustrating the correlation analysis in the patients with non-Chagas HF	35
FIGURA 3 - Dispersion plots illustrating the correlation analysis	37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Clinical characteristics of the patients with Chagas and non-Chagas heart failure.....	32
TABELA 2 – CPET variables of patients with Chagas and non-Chagas heart failure...33	
TABELA 3 – Echocardiographic characteristics of patients with Chagas and non-Chagas heart failure	34
TABELA 4 – VO_{2peak} association factors in univariate analysis.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IC - Insuficiência cardíaca

IC-NCH – Insuficiência cardíaca de etiologia não chagásica

IC-CH - Insuficiência cardíaca de etiologia chagásica

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

TCPE – Teste de esforço cardiopulmonar

VO₂ – Consumo de oxigênio

VO_{2max} – Consumo máximo de oxigênio

VO_{2pico} – Consumo de oxigênio pico

NYHA - New York Heart Association

CF – Classe funcional

AE – Átrio esquerdo

AD – Átrio direito

VE – Ventrículo esquerdo

VD – Ventrículo direito

DDVE - Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

PSAP - Pressão sistólica da artéria pulmonar

TAPSE - Função sistólica do ventrículo direito

CCC - Cardiomiopatia chagásica crônica

ECG – Eletrocardiograma

CF – Capacidade funcional

ECO – Ecocardiograma

FC - Frequência cardíaca

PAS - Pressão arterial sistólica

PAD - Pressão arterial diastólica,

FC – Frequência cardíaca

FR - Frequência respiratória

VE - Ventilação pulmonar

VO₂ - Consumo de O₂

VCO₂ - Produção de CO₂

PET CO₂ - Fração expirada de CO₂ de O₂

PET O₂ - Fração expirada de O₂

RER - Quociente de trocas respiratórias

VE/VO₂, VE/VCO₂ - Equivalentes ventilatórios

VE/VCO_{2slope} - Eficiência ventilatória para eliminar gás-carbônico

OUES - Inclinação da eficiência do consumo de oxigênio

Pulso de O₂ - Pulso de oxigênio

IMC – Índice de massa corporal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Insuficiência cardíaca	12
1.2 Doença de Chagas	14
1.3 Cardiomiopatia chagásica crônica, capacidade funcional e qualidade de vida	15
1.4 Teste de esforço cardiopulmonar (TECP)	16
1.5 Ecocardiograma	18
1. JUSTIFICATIVA	21
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Geral	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4. MÉTODOS	23
4.1 Delineamento Geral do Estudo	23
4.2 Critérios de inclusão	23
4.3 Critérios de exclusão	23
4.4 Ecocardiograma	23
4.5 Teste cardiopulmonar	24
4.6 Análise estatística	25
5. RESULTADOS	26
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
7. REFERÊNCIAS	47
ANEXO A	53
APÊNDICE – Currículo	54

1. INTRODUÇÃO

1.1 *Insuficiência cardíaca*

No Brasil, as doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internações, sendo a IC a causa mais frequente entre elas, correspondendo a 21% das internações em todo o território nacional em 2012. Torna-se mais preocupante quando observamos que quase 50% de todos os pacientes que são internados, retornam ao hospital dentro dos próximos 90 dias após a alta, o que representa um dos principais fatores de risco para morte nesta síndrome (ALBUQUERQUE *et al.*, 2015).

A insuficiência cardíaca (IC) é o problema de saúde que mais cresce no mundo, gerando sobrecarga aos sistemas de saúde, com elevados índices de morbidade e mortalidade. Trata-se de uma síndrome complexa e heterogênea de caráter sistêmico que pode causar alterações hemodinâmicas em decorrência do comprometimento das funções sistólica ou diastólica do coração, resultando no inadequado suprimento sanguíneo tissular com consequente desenvolvendo de sintomas como dispneia, fadiga e grande limitação aos esforços físicos (SNIPELISKY *et al.*, 2019).

Dentre as diversas etiologias da IC identificadas no Brasil, a mais prevalente é a cardiopatia isquêmica, sendo observadas também a hipertensiva, a cardiomiopatia dilatada e a valvar. No entanto, em regiões do país com baixas condições socioeconômicas, predominam as formas de IC associadas à doença de Chagas, (BOCCHI *et al.*, 2009).

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica progressiva associada à ativação de mecanismos compensatórios que alteram a função cardíaca (BREDE *et al.*, 2002). Um dos mecanismos compensatórios é a ativação do sistema nervoso simpático, ocorre devido à queda do débito cardíaco, associado à disfunção mitocondrial que a longo prazo, resultam em danos ao miocárdico e deterioração da função cardíaca responsáveis pela progressão da doença (NEGRÃO *et al.*, 2001). Outro mecanismo compensatório envolve o remodelamento cardíaco resultante de alterações morfológicas no tecido cardíaco como a hipertrofia ventricular, que ocorre na tentativa de manter o débito cardíaco, resultando em maior força de contração, contudo diminui a extensão da cavidade ventricular e acarreta na redução do volume diastólico (BRAUNWALD *et al.*, 2000).

As alterações hemodinâmicas relacionadas à IC correspondem à redução do débito cardíaco e a elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica. De forma geral, os sintomas da doença se iniciam durante o exercício, com evolução progressiva até o repouso. Os sintomas e sinais clínicos se desenvolvem em decorrência da disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos, com relação direta na sobrevida dos indivíduos (BOCCHI *et al.*, 2009). Os sintomas típicos da IC envolvem falta de ar/dispneia, ortopneia, dispneia noturna paroxística, fadiga/cansaço, intolerância ao exercício, tosse noturna, ganho de peso, dor abdominal e noctúria ou oligúria. Associado a esses, os sinais típicos envolvem ainda a pressão venosa jugular elevada, reflexo hepatojugular, terceira bulha cardíaca e impulso apical desviado para esquerda. Podem apresentar ainda, creptações pulmonares, taquicardia, hepatomegalia e ascite, extremidades frias e edema periférico (ROHDE *et al.*, 2018).

São descritas diversas etiologias para IC como isquêmica, hipertensiva, chagásica, valval, cardiomiopatias, congênitas, cardiotoxicidade, alcóolica, doenças extracardíacas, miocardites, periparto entre outras (ROHDE *et al.*, 2018). A doença pode ser estratificada quanto a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) sendo classificada em preservada (ICFEP), pacientes que apresentam FEVE igual ou superior a 50%; intermediária (ICFEI), pacientes que possuem a FEVE entre 41 e 49%; e reduzida (ICFER), pacientes que possuem FEVE abaixo dos 40% (CLARK *et al.*, 1996).

Os estágios da IC podem ser classificados de acordo com o quadro evolutivo da doença, onde: A, caracteriza o risco de desenvolver a IC, sem doença estrutural ou sintomas; B, doença estrutural presente, porém sem sintomas de IC; C, doença estrutural presente, com sintomas prévios ou atuais; e D, quadro de IC refratária ao tratamento clínico com necessidade de intervenção especializada (HUNT *et al.*, 2005).

Usualmente, os pacientes também são classificados de acordo com sua classe funcional (CF) validada pela equipe da New York Heart Association (NYHA), com base na sintomatologia onde a CF I – refere a ausência de sintomas durante atividades cotidianas, com limitação para esforços semelhante à esperada em indivíduos saudáveis; CF II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas; CF III - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas; CF IV - sintomas em repouso, correlacionando a gravidade da insuficiência cardíaca à menor capacidade funcional máxima (BENNETT *et al.*, 2002).

A etiologia mais comum de IC é a cardiopatia isquêmica, geralmente associada à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo decorrente da doença arterial coronariana. O infarto do miocárdio provoca a remodelação ventricular com dilatação e hipertrofia compensatórias e subsequente disfunção sistólica e diastólica resultando em insuficiência cardíaca (PEZZANO, 2000).

Podemos observar a cardiomiopatia hipertensiva como a segundo maior causa de insuficiência cardíaca. A hipertensão arterial e a hipertrofia ventricular esquerda são preditores da IC, decorrente de alterações fisiopatológicas crônicas do sistema cardiovascular levando ao aumento da deposição de colágeno no espaço intersticial entre os miócitos e alterações na difusão de oxigênio e nutrientes para células com demanda metabólica aumentada. O quadro de hipertrofia ventricular esquerda pode gerar comprometimento do débito cardíaco pela associação inversa entre a massa ventricular esquerda e a velocidade de relaxamento diastólico (VERDECCHIA, 2000).

A cardiomiopatia dilatada, também é uma das causas mais comuns de IC, é caracterizada por alterações do miocárdio com conseqüente dilatação das câmaras cardíacas e prejuízo da função ventricular de ambos os ventrículos. Além do componente genético, outros fatores estão relacionados com a patogênese da doença como a desnutrição, alcoolismo, estresse e gravidez (GARCÍA ACUÑA *et al.*, 2013).

1.2 Doença de Chagas

A doença de Chagas, também chamada de tripanossomíase americana, é uma condição de saúde que afeta de 8 a 10 milhões de pessoas em todo o mundo. A doença é endêmica principalmente em países subdesenvolvidos na América Latina, contudo, se tornou uma preocupação mundial por atingir diferentes países da Europa e América do Norte através do intenso processo de migração. Ela é considerada uma questão de saúde pública e social por afetar populações com condições socioeconômicas desfavoráveis, associada à pobreza em áreas rurais com condições de habitação precária, (NUNES *et al.*, 2013; SCHMUNIS *et al.*, 2010).

Trata-se de uma doença infecciosa protozoária causada pelo tripanossomo, *Trypanosoma cruzi*, uma espécie com alta heterogeneidade genética e diversidade fenotípica relacionada a forma de distribuição, patogênese, características clínicas e resposta terapêutica, (PÉREZ-MOLINA *et al.*, 2018). A forma mais comum de transmissão da doença é através do contato com as fezes dos insetos contaminados, que

infectam seu hospedeiro iniciando o ciclo da doença. Atualmente existem mais de 140 espécies vetoriais sendo o *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Panstrongylus megistus*, os mais comumente encontrados (ECHEVERRIA *et al.*, 2019). No entanto, existem outras formas de propagação da doença como a transfusional, placentária e oral, por meio de alimentos ou bebidas contaminadas com fezes dos vetores que parece causar a forma mais grave da doença (DIAS *et al.*, 2016).

Grande parte dos infectados pela doença de Chagas permanece assintomático ao longo de sua vida, entretanto, outros desenvolvem sintomas clínicos variados e de forma bifásica. A fase aguda da doença dura de 4 a 8 semanas, com sintomas inflamatórios que incluem já nas primeiras semanas de infecção picos febris, fadiga, sinais cutâneos no local da inoculação, edema bipalpebral, dores de cabeça e no corpo, diarreia e vômitos, além de hepato-esplenomegalia, com redução dos sintomas associado a diminuição da parasitemia (PINTO *et al.*, 2008; PRATA, 2001).

Após o período agudo da doença, os sintomas cessam e os indivíduos entram na fase crônica da doença. Nesta última, cerca de 60% dos indivíduos podem permanecer por toda a vida na forma indeterminada da doença que é caracterizada por ausência de sinais clínicos ou envolvimento cardíaco e digestivo apesar da soropositividade para o *Trypanosoma cruzi*, e em geral, possuem bom prognóstico (PÉREZ-MOLINA *et al.*, 2018). Após décadas da infecção, aproximadamente 30 a 40% dos indivíduos desenvolvem os sintomas clínicos da doença que se relacionam ao quadro patológico e ao órgão específico envolvido, principalmente cardiomiopatia ou megavisceras, (ECHEVERRÍA *et al.*, 2020; NUNES *et al.*, 2013)

1.3 Cardiomiopatia chagásica crônica, capacidade funcional e qualidade de vida

O acometimento cardíaco na doença de Chagas é denominado cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), com evolução e prognóstico desfavorável aos pacientes que a desenvolvem (SHEN *et al.*, 2017). Histologicamente, pode ser observado a presença de miocardite com infiltrados mononucleares, destruição de miofibras e fibrose reparativa (HIGUCHI *et al.*, 1987). Na macroscopia, é comum a formação de aneurismas ventriculares apicais e de parede póstero-lateral basal, associada às alterações segmentares de contratilidade miocárdica resultam na formação e liberação de trombos murais, responsáveis por eventos tromboembólicos, recorrentes nessa população. Além disso, pode ser observado ainda quadro de disautonomia que ocorre devido ao

acometimento do sistema de condução miocárdico, resultando em arritmias e bloqueios atrioventriculares e intraventriculares (MARIN-NETO *et al.*, 2007; SIMÕES, 2018) que estão diretamente relacionados ao pior prognóstico dos sintomas cardíacos, (ANDRADE *et al.*, 2011; SIMÕES, 2018).

A gravidade das lesões miocárdicas está associada ainda às alterações microvasculares, a formação de microtrombos, espasmos microcirculatório, disfunções endoteliais e o aumento da atividade plaquetária, que podem resultar em sintomas anginosos, sem obstruções de artérias coronárias subepicárdicas (ECHEVERRÍA; MARCUS *et al.*, 2020; SIMÕES, 2018).

O acometimento cardíaco se desenvolve de forma progressiva e pode ser classificada em estágios A, B, C e D. A presença de eletrocardiograma (ECG) normal é classificada como fase indeterminada da doença (estágio A); anormalidades no ECG implica progressão da doença (estágio B); e o aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca determina os estágios C e D (NUNES *et al.*, 2013).

Nos estágios avançados da doença, o quadro de insuficiência cardíaca se instala com fenótipo clínico diverso onde predomina a miocardite crônica difusa, a dilatação ventricular, sinais de cardiomegalia, o desvio do *ictus cordis* e alterações nas bulhas cardíacas. Os sintomas de fadiga e a dispneia aos esforços estão associados a limitação na capacidade funcional (HIGUCHI *et al.*, 1987; MARIN-NETO *et al.*, 2007; SIMÕES, 2018).

A capacidade funcional e a função cardíaca são importantes para condução clínica e para as intervenções apropriadas (MADY *et al.*, 2005), além de possuir forte relação com a sobrevida de pacientes chagásicos (MADY *et al.*, 1994). Além disso, a redução da capacidade funcional associada a barreiras sociais e psicológicas geram comprometimento no âmbito social, laboral e na qualidade de vida desses indivíduos (ALMEIDA *et al.*, 2022; FIALHO *et al.*, 2012).

1.4 Teste de esforço cardiopulmonar (TECP)

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) é o método de avaliação do desempenho cardiorrespiratório considerado padrão ouro dentre os testes que se propõem avaliar a capacidade funcional e aeróbica, por possibilitar a análise da resposta ao exercício, associando variáveis metabólicas, respiratórias e cardíacas em diferentes intensidades de exercício gerando informações que possibilitam o diagnóstico,

prognóstico e a prescrição de intervenções clínicas e reabilitação (HERDY *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2012). A realização do teste ocorre de forma não invasiva, em esteira rolante ou cicloergômetro, utilizando protocolo incremental de intensidade gradativa até atingir a exaustão ou interrupção por sinais e sintomas incompatíveis ao exercício. Simultaneamente, são analisados o eletrocardiograma, variáveis hemodinâmicas e a mensuração de gases ventilados e sua utilização em pacientes com IC tem crescido muito especialmente nas últimas décadas (GUAZZI *et al.*, 2012; HERDY *et al.*, 2016).

O consumo de oxigênio (VO_2), é avaliado através do ar inspirado, respiração a respiração, durante o exercício e o maior valor atingido durante o teste é definido como consumo pico de oxigênio ($VO_{2\text{pico}}$). Essa é a principal variável utilizada para a determinação da capacidade funcional e também para avaliar a gravidade na IC (WEBER *et al.*, 1982). Foram descritas diversas equações dedicadas à predição de valores normais de $VO_{2\text{pico}}$ utilizando fatores específicos como a idade, sexo, peso e altura, entretanto, não substituem a mensuração direta dos gases respirados. O TECP permite ainda a mensuração do VO_2 no primeiro limiar ou limiar de anaerobiose, que comumente é relacionado à capacidade de exercício submáxima do indivíduo com IC e também possuem valor prognóstico na doença (PEREIRA *et al.*, 2012; PIEPOLI *et al.*, 2006).

Além do VO_2 , a relação entre a ventilação pulmonar e a produção do gás carbônico (VCO_2), chamada de $VEVCO_{2\text{slope}}$, representa a eficiência ventilatória e é influenciada diretamente pela necessidade de utilização do metabolismo anaeróbico durante o esforço. É muito utilizada para identificar alterações da relação ventilação-perfusão ou hiperventilação, além de ser utilizada para avaliar o prognóstico e a gravidade da IC (ARENA *et al.*, 2007; MYERS *et al.*, 2013). A razão de troca respiratória (RER) é a razão entre o VCO_2 exalado do corpo por unidade de tempo e a quantidade de oxigênio utilizado do ar inspirado. Dessa forma, o quociente respiratório (VCO_2/VO_2) é considerado um dos melhores indicadores de esforço máximo ($RER > 1,10$ = parâmetro de exaustão). Os equivalentes ventilatórios de oxigênio (VE/VO_2) e dióxido de carbono (VE/VCO_2) são as razões entre a taxa ventilatória instantânea e a taxa de captação de O_2 e liberação de CO_2 , respectivamente, mostrando quantos litros de ar por minuto são necessários e devem ser ventilados para consumir 100mL de O_2 ou produzir 100mL de CO_2 . Ambos declinam no repouso e atingem níveis submáximos durante o esforço. Assim, o VE/VO_2 atinge valores mínimos antes do

liminar de anaerbiose (LA) e então volta a subir devido ao aumento da ventilação para eliminar CO₂. Posteriormente há a elevação do VE/VCO₂, com o aumento da frequência respiratória para compensação do pH sanguíneo que declina com o aumento da concentração de ácido láctico, desenvolvendo uma alcalose respiratória compensatória. Esse momento é chamado de segundo limiar ventilatório, ou ponto de compensação respiratória (PCR). (GUAZZI *et al.*, 2012; HERDY *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2012).

Já a pressão parcial de dióxido de carbono na porção final da expiração (PETCO₂), outra variável obtida no teste, se comporta elevando-se até atingir o PCR e então declina devido ao aumento da VE. Ela representa a ventilação-perfusão pulmonar e de forma indireta, a função cardíaca (BALADY *et al.*, 2010). O pulso de oxigênio (PuO₂) é a relação entre o VO₂ e a frequência cardíaca (FC). Ele representa indiretamente o volume sistólico e seu valor, assim como o seu comportamento podem ser utilizados para auxiliar o diagnóstico de disfunção ventricular e/ou isquemia miocárdica durante o esforço (HERDY *et al.*, 2016).

O OUES (*oxygen uptake efficiency slope*) é a eficiência para o consumo de oxigênio, em relação ao incremento da ventilação minuto. Essa variável, além de não necessitar do esforço máximo do paciente, pode fornecer informações relacionadas à gravidade e prognóstico da insuficiência cardíaca (DAVIES *et al.*, 2006; VAN LAETHEM *et al.*, 2005).

Além dessas variáveis, a resposta da frequência cardíaca assim como da pressão arterial sistólica e diastólica durante o TECP também são avaliadas e possuem relevância clínica no diagnóstico e prognóstico da IC (CAHALIN *et al.*, 2014; IL'GIOVINE *et al.*, 2018; YILMAZ *et al.*, 2013).

1.5 Ecocardiograma

O ecocardiograma (ECO) é o exame mais utilizado para avaliação diagnóstica da IC. Ele permite a análise de aspectos funcionais e morfológicos cardíacos no miocárdio, pericárdio, valvas e grandes vasos, bem como averiguar a parte hemodinâmica funcional do fluxo sanguíneo. É amplamente utilizado na investigação de DAC, valvopatias, hipertensão pulmonar e cardiomiopatia hipertrófica. O exame é realizado através de um sistema de ultrassom e podendo ser visualizado de forma unidimensional, bidimensional ou tridimensional pela reconstrução de aquisições seriadas do ECO-2D (RUDSKI *et al.*, 2010).

A realização do ECO geralmente é padronizada, com imagens adquiridas no modo bidimensional, em escala de cinza, com o indivíduo posicionado em decúbito dorsal e lateral esquerdo. Através da incidência longitudinal da janela ecocardiográfica paraesternal esquerda, são feitas as medidas dos diâmetros das cavidades como o diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo (DSVE), diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo (DDVE), espessura do septo interventricular e da parede inferolateral. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), medida que determina a função sístole do VE, pode ser calculada através dos diâmetros cavitários do VE utilizando o método de Teichholz (unidimensional ou linear) ou pelo método biplanar de Simpson, caso haja alterações na contração segmentar (DEVEREUX *et al.*, 1986).

Para a avaliação da contratilidade regional, o VE é dividido em 17 segmentos sendo atribuída uma pontuação em cada segmento que varia de 1 a 4: 1 - normal; 2 - hipocinesia; 3 - acinesia; 4 - discinesia. Dessa forma, torna-se possível o cálculo do índice do escore de motilidade da parede (IEMP) (LANG *et al.*, 2015). O índice de massa do VE (IMVE) é calculado corrigindo a massa do VE pela área de superfície corporal e é utilizada para definir se há ou não hipertrofia ventricular. A espessura relativa de parede (ERP) é definida através da soma da espessura do septo interventricular e da parede inferolateral dividida pelo diâmetro diastólico do VE. O diâmetro do átrio esquerdo (LA) possui um valor prognóstico importante para determinar a função diastólica, insuficiência da valva mitral e na predição de IC congestiva, fibrilação atrial e outras doenças (SINGH; *et al.*, 2020; TSANG; ABHAYARATNA *et al.*, 2006).

A determinação da função do ventrículo direito possui um maior grau de dificuldade devido às suas particularidades morfológicas e cinéticas. O ECO-3D é capaz de determinar sua fração de ejeção (FEVD) de forma mais precisa, entretanto, variáveis como a TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*), avaliada no modo bidimensional da ecocardiografia transefágica ou transtorácia, possui grande relação com a função sistólica do VD pois se baseia na excursão sistólica do plano anterior do anel tricúspide, ou seja, ela mensura o grau de movimento sistólico da porção lateral do anel da válvula tricúspide em direção ao ápice. (RUDSKI; *et al.*, 2010; SHEEHAN *et al.*, 2008)

Outra variável diretamente relacionada à hipertensão arterial pulmonar (HAP) é PSAP (pressão sistólica da artéria pulmonar). Ela é utilizada no auxílio do diagnóstico

de doenças como IC, hipertensão pulmonar primária ou secundária e na avaliação de disfunções do VD. A PSAP é calculada através da equação de Bernoulli utilizando o gradiente da regurgitação tricúspide (ACAR *et al.*, 2021; TELLO *et al.*, 2018; WRIGHT *et al.*, 2016).

Outras variáveis podem ser coletadas pelo ECO através da análise de fluxos valvares e mapeamento de fluxo em cores, como as velocidades pico das ondas E e A, relação E/A e a desaceleração da onda E. Considera-se a existência de disfunção diastólica quando a velocidade de propagação do fluxo em direção ao ápice é inferior a 45 cm/s. O ecocardiograma possui limitações em determinados pacientes, principalmente com grau elevado de obesidade, devido à dificuldade operacional em acessar a chamada “janela acústica” cardíaca, limitando a coleta de variáveis importantes. Entretanto, é um exame amplamente disponível com baixo custo operacional e pouco ou nenhum efeito colateral ao paciente (NISHIMURA *et al.*, 1997; ROCHA *et al.*, 2007).

2. JUSTIFICATIVA

A capacidade funcional e a função cardíaca são fatores importantes a serem considerados na condução clínica dos pacientes acometidos por insuficiência cardíaca. Resultam em impactos no âmbito social, laboral, na qualidade de vida e no prognóstico desses pacientes. Contudo, para condução clínica e propostas de intervenções apropriadas são necessários exames de alto custo e com baixa acessibilidade. Dessa forma, este trabalho justifica-se a fim de estabelecer os fatores clínicos e ecocardiográficos determinantes na redução da capacidade funcional em indivíduos com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e não chagásica, e estabelecer uma fórmula de predição para o VO_2 estimado, possibilitando a avaliação da capacidade funcional em diferentes cenários de forma acessível e de baixo custo a população.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Identificar os fatores determinantes da capacidade funcional na IC de etiologia chagásica e não chagásica.

3.2 Objetivos Específicos

Comparar a capacidade funcional de indivíduos com IC-NCH e IC-CH;

Comparar as variáveis do TECP de indivíduos com IC-NCH e IC-CH;

Comparar as variáveis do ECO de indivíduos com IC-NCH e IC-CH;

Estabelecer equação de predição para o cálculo do VO_2 estimado em indivíduos com cardiopatia chagásica e não chagásica.

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento Geral do Estudo

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

Todos os voluntários foram submetidos a exame clínico, teste de esforço cardiopulmonar (TCPE) e ao ecocardiograma. A amostra foi dividida entre IC chagásica e não chagásica.

4.2 Critérios de inclusão

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

4.3 Critérios de exclusão

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

4.4 Ecocardiograma

O exame ecocardiográfico bidimensional convencional foi realizado seguindo as recomendações da sociedade Americana de ecocardiografia (Recommendations for

Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging, 2016) com o paciente em decúbito lateral esquerdo para a aquisição de projeções convencionais, incluindo aquelas dedicadas a análise do ventrículo direito e de eixos curtos do ventrículo esquerdo basal, médio e apical. A aquisição das imagens foi guiada pelos traçados eletrocardiográficos disponíveis no equipamento.

As medidas ecocardiográficas foram: medidas de quantificação cavitária, como o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro do átrio esquerdo (AE), espessura do septo interventricular, espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, espessura relativa da parede e índice de massa do ventrículo esquerdo; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pela regra de Simpson Modificada; velocidade de ondas do Doppler tecidual em anel tricúspideo e mitral; pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP); e excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE).

4.5 Teste cardiopulmonar

O teste foi realizado em esteira rolante ou cicloergômetro considerando as características dos indivíduos, mediante a aplicação de um protocolo de esforço incremental em rampa. As variáveis cardiorrespiratórias foram medidas respiração à respiração, utilizando-se um sistema de medidas metabólicas (Ultima CPX - MedGraphics). Foram registrados ainda o traçado de eletrocardiográfico de 12 derivações, a frequência cardíaca, o comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica, frequência respiratória (FR), ventilação pulmonar (VE), consumo de O₂ (VO₂), produção de CO₂ (VCO₂), frações expiradas de CO₂ (PET CO₂) e de O₂ (PET O₂). Foram calculados o quociente de trocas respiratórias (RER) e equivalentes ventilatórios (VE/VO₂, VE/VCO₂). A eficiência ventilatória para eliminar gás-carbônico foi avaliada pela inclinação do VE/VCO₂ (VE/VCO_{2slope}).

Outras variáveis obtidas no teste também foram analisadas como o VO₂ no limiar de anaerobiose, a inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) e o pulso de oxigênio (Pulso de O₂).

Os exames foram realizados até a exaustão física ou até o aparecimento de critérios ergoespirométricos ou clínicos de interrupção do teste (GUAZZI; ADAMS; CONRAADS; HALLE *et al.*, 2012).

4.6 Análise estatística

Para este estudo, foi utilizada uma amostra por conveniência de banco de dados que possui poder suficiente para detectar os efeitos com precisão para a margem de erro, possibilitando a comparação e associação das variáveis. De acordo com o número de preditores, o valor mínimo da amostra estabelecido para cada grupo foi de 51 indivíduos.

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

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

Foi realizada a análise de regressão linear multivariada (*backward steps*) para identificar os preditores independentes associados ao $VO_{2\text{max}}$ nos diferentes grupos. Para a análise multivariada foram excluídas as variáveis com mais de 20% de dados ausentes. O nível de significância estabelecido foi de 5%. As análises foram realizadas com o auxílio do programa SPSS (25) e os gráficos foram elaborados com o software GraphPad Prism, versão 6.01 (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA)

5. RESULTADOS

Os resultados do estudo serão apresentados no formato de artigo a ser submetido a revista: *JOURNAL OF CARDIAC FAILURE*

Determinants factors of functional capacity in Chagas and non-Chagas heart failure

Jhessica Macieira Pereira^a, PT (jhessicamacieira@yahoo.com); Denise Mayumi Tanaka^b, PhD (mayumi.denise@gmail.com); Thayrine Rosa Damasceno^a, PT (thayrinedamasceno@gmail.com); Rafael Dias de Brito Oliveira^a, PT (faeldiasoliveira@outlook.com); Enrico de Francisco Magnani^a, PT (enricodfmagnani@gmail.com); Eduardo EV Carvalho^c, PhD (carvalhoeev@hotmail.com); Leonardo P Gadioli^b, MD, PhD (pippagadioli@gmail.com), Pedro V Schwartzmann^b, MD, PhD (pedrovellosa@yahoo.com.br); Eduardo R Azevedo^b, MD, MSc (edu_era@hotmail.com); Júlio César Crescêncio^b, PhD (crescenciojc@usp.br); Lourenço Gallo Júnior^b, MD, PhD, (lgalloju@yahoo.com); Luciano Fonseca Lemos Oliveira^{a,c}, PhD (oliveiralfl@hotmail.com)

^aFederal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil,

^bMedical School of Ribeirão Preto - University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil,

^cFederal University of Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brazil

Corresponding author:

Luciano Fonseca Lemos de Oliveira, PT, PhD

Physical Therapy Department

Federal University of Minas Gerais

Email: oliveiralfl@hotmail.com

6627 Antônio Carlos Avenue, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

ZIP Code 31270901

Tel. +553134094784

Running Title: Myocardial function and exercise capacity in Chagas and non-Chagas HF

Word count: 4774

Keywords: Cardiopulmonary exercise testing, Chronic Chagas cardiomyopathy, Heart failure.

Source of support: There are no sources of funding.

Conflicts of interest: All authors declare no conflicts of interest.

All authors have read and approved the manuscript.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Heart failure (HF) is a growing health problem in the world and is characterized by early symptoms of dyspnea, fatigue and important limitation of physical exertion. The cardiac mechanisms involved in the reduction of exercise capacity are controversial. In the population with non-chagasic HF (NCH-HF), previous studies suggest that cardiac function, especially left ventricular ejection fraction (LVEF), is poorly correlated with functional status. However, given the peculiarities of HF of Chagas Disease etiology (CH-HF), recent studies suggest that the determining factors for the functional capacity of these subjects may involve cardiac function and morphology. **OBJECTIVE:** To identify the determinants of functional capacity in HF of Chagas and non-Chagas etiology.

METHODS: Observational study involving 178 patients with HF who underwent clinical examination, cardiopulmonary exercise testing (CPET) and echocardiogram as part of the standard clinical evaluation. The sample was divided into Chagas HF (CH-HF, n=101) and non-Chagas (NCH-HF=77). Association analysis and multivariate linear regression were performed to identify independent predictors associated with VO_{2peak} in the different groups.

RESULTS: When compared to the NCH-HF group, the CH-HF group had a lower BMI (25.7 ± 4.6 vs 29.5 ± 5 Kg/m, $p < 0.001$), higher VO_{2peak} (16.8 ± 6.1 vs 13.8 ± 4.3 ml/Kg/min, $p < 0.001$) and left ventricular ejection fraction (LVEF, 42.6 ± 18 vs $28.9 \pm 9.7\%$, $p < 0.001$). Regarding the NYHA functional classification, the CH-HF group presented class I (40%), II (30%), III (28%) and IV (3%). The NCH-HF group presented class III (38%), II (30%) and I (9%), with no subjects in class IV. There were no statistical differences in terms of age ($p = 0.58$) and in the proportion between men and women ($p = 0.69$). In the CH-HF group, VO_{2peak} was significantly associated with age, male gender, functional

class (NYHA-FC), LVEF, left atrial (LA) diameter, LV diastolic diameter, LV mass index, and E wave ($p < 0.05$). In the multivariate analysis of this group, only age, male gender, LVEF and E wave remained associated with VO_{2peak} with adjusted $R^2 = 0.67$, $p < 0.0001$. In the NCH-HF group, VO_{2peak} was associated with age, gender, NYHA-FC and LA diameter. In the multivariate analysis, only male gender, NYHA-FC and LA diameter remained associated with VO_{2peak} (adjusted $R^2 = 0.27$, $p < 0.0001$). In patients who were able to assess pulmonary artery systolic pressure (PASP) and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), a significant correlation between VO_{2peak} and PASP was observed in the CH-HF group ($r = 0.60$, $p < 0.001$) while VO_{2peak} was correlated with TAPSE ($r = 0.57$, $p = 0.02$) in the NCH-HF group.

CONCLUSION: In patients with HF from Chagas etiology, gender, LV systolic and diastolic function, as well as pulmonary hypertension influence functional capacity. Conversely, in patients with HF from other etiology, gender, NYHA-FC, left atrial diameter and right ventricular systolic function seem to have a lesser impact on functional capacity.

INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a complex and heterogeneous systemic syndrome that can cause hemodynamic changes due to impairments in heart systolic or diastolic function with high morbidity and mortality rates(1). In Brazil, cardiovascular diseases represented the third leading cause of hospitalizations, with HF being the most frequent cause among them, corresponding to 21% of hospitalizations nationwide (1). Among the several etiologies of HF identified in Brazil, the most prevalent is ischemic heart disease, with hypertensive, dilated cardiomyopathy also being observed. However, in regions of the country with low socioeconomic conditions, forms of HF associated with Chagas disease predominate (2).

The chronic Chagas cardiomyopathy (CCC), the most severe clinical condition of Chagas disease (observed in 30% of infected individuals), present worse prognosis when compared to other cardiomyopathies (3) and frequently is manifested as dilated cardiomyopathy with heart failure syndrome, cardiac arrhythmia, thromboembolic events, and sudden death (4). Myocardial injuries commonly observed in CCC patients

can be accentuated by changes in coronary microcirculation and myocardial innervation that can potentiate cardiac symptoms and the development of heart failure (4,5).

Associated with HF symptoms, CCC subjects commonly have impaired functional capacity, low quality of life and early death (6-8). The cardiac mechanisms involved in the reduction of functional capacity are controversial, however, adequate medication assistance and physical training have a positive effect on the perception of quality of life associated with a better prognosis in this population (8).

In patients with non-Chagas HF (NCH-HF), previous studies suggest that resting left ventricular ejection fraction (LVEF) is a poor predictor of maximal exercise capacity. In addition, left ventricular (LV) filling pressures, LV diastolic function, and left atrial (LA) diameter are poorly correlated with functional capacity (9). However, given the peculiarities of Chagas HF, recent studies suggest that predictive factors for functional capacity of these subjects may be related to central factors such as left ventricular systolic and diastolic functions (10,11).

Therefore, as functional capacity and cardiac function are important for clinical management and for appropriate interventions in subjects with HF (12,13) a better understanding of the predictors of FC reduction can contribute to greater accessibility to appropriate therapies, ensuring better clinical management and reduced impacts on quality of life. (14). Thus, the objective of this study is to identify the predictors of functional capacity in HF from Chagas and non-Chagas etiology.

METHODS

Study design

This is an observational study, approved by the Research Ethics Committee of our institution (protocol number 4033/2017 on 05/11/2017). The study involved subjects of both sexes, aged over 18 years, diagnosed with HF from Chagas (positive in two serological tests using different techniques) and non-Chagas etiology, submitted to symptom-limited CPET for diagnostic or prognostic evaluation at the Exercise Physiology Laboratory of the Cardiology Division of our hospital.

All volunteers underwent clinical examination, cardiopulmonary exercise testing (CPET) and echocardiogram. The sample was divided between Chagas and non-Chagas HF.

Inclusion criteria

Patients who underwent clinical examination, echocardiography and CPET within 1-year interval were included in the study, as long as the patient's clinical status had remained stable during this period. Subjects with heart failure with preserved or reduced LV ejection fraction in NYHA I-IV functional classes were selected.

Exclusion criteria

Patients who presented heart failure decompensation or hemodynamic instability were excluded. Patients without optimal drug therapy or who had been hospitalized for at least 12 weeks prior to CPET were also excluded.

Echocardiogram

The conventional two-dimensional echocardiography was performed following the recommendations of the American Society of Echocardiography (15) with the patient in left lateral decubitus position for the acquisition of conventional projections, including those dedicated to the analysis of the right ventricle and the basal, middle and apical left ventricular short axes.

The echocardiographic measurements were: 1. Measurements of cavity quantification, such as left ventricular diastolic diameter (LVDD), left atrial (LA) diameter, interventricular septum thickness, left ventricular posterior wall thickness, relative wall thickness, and left ventricular mass index; 2. Left ventricular ejection fraction (LVEF) by the Modified Simpson's rule; 3. Tricuspid and mitral valve tissue Doppler wave velocity; 4. Pulmonary artery systolic pressure (PASP); and 5. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).

Cardiopulmonary test

The test was performed on a treadmill or cycle ergometer considering the characteristics of the subjects through the application of an incremental ramp protocol.

Cardiorespiratory variables were measured breath by breath, using a metabolic measurement system (Ultima CPX - MedGraphics). There were also recorded the 12-lead electrocardiographic tracing, heart rate, systolic and diastolic blood pressure, respiratory rate (RR), pulmonary ventilation (VE), O₂ consumption (VO₂), CO₂ production (VCO₂), expired fractions of CO₂ (PET CO₂) and O₂ (PET O₂). The respiratory exchange ratio (RER) and ventilatory equivalents (VE/VO₂, VE/VCO₂) were calculated. Ventilatory efficiency to eliminate carbon dioxide was evaluated by the inclination of the VE/VCO₂ (VE/VCO_{2slope}). Other variables obtained in the test were also analyzed, such as the VO₂ at the anaerobic threshold, the slope of the oxygen consumption efficiency (OUES) and the oxygen pulse (O₂ Pulse). The exams were performed until physical exhaustion or until the appearance of cardiorespiratory criteria for test interruption.

Statistical analysis

Data distribution was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were presented as mean and standard deviation (normal distribution) or median and interquartile range (non-normal distribution). Categorical variables were presented as absolute number and relative frequency.

Categorical variables were compared using the chi-square test. The comparison of two variables with non-normal distribution was performed using the non-parametric Mann Whitney-U test and for the comparison of two variables with normal distribution the Student's t test was used. The analysis of association between VO_{2peak} and clinical and echocardiographic variables was performed using Pearson's or Spearman's correlation analysis, depending on the distributions of the variables.

Multivariate linear regression analysis (backward steps) was performed to identify independent predictors associated with VO_{2 peak} in the different groups. The established significance level was 5%. The analyzes were performed using the SPSS software (version 25, IBM corporation) and the graphs were prepared using the GraphPad Prism software, version 6.01 (GraphPad Software).

RESULTS

One hundred sixty-eight patients with HF (CH = 101; NCH = 77) underwent clinical examination, CPET and ECHO. The table 1 present the clinical characteristics and comparison between the two groups. The CH and NCH groups were similar in terms of age and sex. However, was observed difference in the BMI, where the CH group presented a smaller BMI when compared to the NCH group (25.7 ± 4.6 vs 29.5 ± 5 Kg/m², $p < 0.001$). There was also a statistical difference in the NYHA functional classification, where CH group had most subjects classified in class I (39.6%) followed by II (29.7%), III (27.7%) and IV (2.9%). The NCH patients was classified mostly in class III (49.3%) followed by II (38.9%) and I (11.7%) with no subjects in class IV.

Table 1 - Clinical characteristics of the patients with Chagas and non-Chagas heart failure.

	CH (n 101)	NCH (n 77)	p value
Age, years	56.2 ± 13.4	55.1 ± 11.7	0.580
Male, n (%)	56 (55.4)	45 (44.5)	0.689
BMI (Kg/m ²)	25.7 ± 4.6	29.5 ± 5	< 0.001
HF etiology, n (%)			
Chagas disease	101 (56.7)	-	
Ischemic cardiomyopathy	-	29 (16.3)	
Hypertensive cardiomyopathy	-	9 (5.1)	
Idiopathic dilated cardiomyopathy	-	39 (21.9)	
Functional class (NYHA)			< 0.001
I	40 (39.6)	9 (11.7)	
II	30 (29.7)	30 (38.9)	
III	28 (27.7)	38 (49.3)	
IV	3 (2.9)	0 (0.00)	
Beta Blocker, n (%)	97 (68)	71 (95.8)	< 0.001
ACE inhibitors or ARBs, n (%)	97 (75.3)	71 (87.3)	0.024
Diuretics, n (%)	97 (63.9)	71 (88.7)	0.003

Data presented as mean ± standard deviation or median: interquartile range, or absolute number and percentage. BMI: Body mass index; HF: Heart failure; NYHA: New York Heart Association Functional Classification; ACE: *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*; ARB: Angiotensin receptor blockers.

Concerning the functional capacity assessed by CPET, the CH group presented higher VO_{2peak} (16.8 ± 6.0 vs 13.8 ± 4.3 ml/Kg/min, $p < 0.001$), VO₂ at the anaerobic

threshold (11.1 ± 3.26 vs 9.33 ± 2.12 ml/Kg/min, $p < 0.001$) and increase in PetCO₂ (3.3 ± 3.8 vs 1.6 ± 4.6 mmHg, $p = 0.010$) when compared to the NCH group, respectively. Regarding blood pressure, the groups did not show significant differences. Except for resting HR, which was lower in the HC group, the other variables evaluated in the CPET did not differ between groups (Table 2).

Table 2 – CPET variables of patients with Chagas and non-Chagas heart failure.

Variables	CH (n 101)	NCH (n 77)	P
VO₂ peak, ml/Kg/min	16.8 (6.0)	13.8 (4.3)	< 0.001
VO₂ at anaerobic threshold, ml/Kg/min	11.1 (3.3)	9.3 (2.1)	< 0.001
O₂ Pulse, ml/bpm	9.9 (3.3)	9.6 (3.0)	0.601
RER peak	1.17 (0.12)	1.23 (0.1)	0.081
VEVCO₂ slope	35.5 (10.6)	35.8 (8.1)	0.830
PetCO₂ rest, mmHg	35.2 (5.6)	36 (8.7)	0.467
PetCO₂ peak, mmHg	35.6 (0.8)	35.6 (1.0)	0.080
PetCO₂ variation, mmHg	3.3 (3.8)	1.6 (4.6)	0.010
Recovery HR, bpm	13.6 (13.3)	11.3 (11.1)	0.231
OUES	1310.8 (524.3)	1273.5 (395.4)	0.622
Chronotropic Index	51.9 (28.0)	46.7 (22.1)	0.178
Rest HR, bpm	65 (58-74)	74 (64-80)	0.004
Peak HR, bpm	116 (96-140)	111 (97-128)	0.213
Resting systolic blood pressure, mmHg	112 (108-116)	108 (104-112)	0.092
Resting diastolic blood pressure, mmHg	71 (69-74)	69 (66-72)	0.146
Peak systolic blood pressure, mmHg	145 (125-160)	135 (110-150)	0.056
Peak diastolic blood pressure, mmHg	76 (73-79)	77 (74-81)	0.350

Data presented as mean and standard deviation (normal distribution), median and interquartile range (non-normal distribution), or absolute number and percentage (categorical variables), VO₂ peak: peak oxygen consumption; O₂ pulse: Oxygen pulse; RERpeak: peak respiratory exchange ratio; VEVCO₂ slope: Carbon dioxide ventilatory equivalent slope; PetCO₂: End-tidal CO₂ pressure; HR: heart rate; OUES: slope of the oxygen uptake efficiency.

The analysis of myocardial function and morphology assessed by echocardiography showed that the CH group presented higher LVEF (42.6 ± 17.9 vs $28.9 \pm 9.7\%$, $p < 0.001$) when compared to the NCH group (Table 3). In addition, the CH group had less dilated heart chambers, with smaller left atrial diameter (43.1 ± 8.3 vs 47.7 ± 7.2 mm, $p < 0.001$) and smaller left ventricular diastolic diameter ($59, 4 \pm 9.1$ vs 66.5 ± 9.7 mm, $p < 0.001$) when compared to the NCH group.

When it was possible to assess PASP, the CH group had lower pulmonary hypertension when compared to the NCH group (37.3 ± 13.4 vs 50.9 ± 15 mmHg, $p < 0.001$). Likewise, the CH group had a lower ventricular filling velocity at the beginning of diastole, assessed by the E wave, when compared to the NCH group (79.4 ± 29.7 vs 93.5 ± 30.9 m/s, $p = 0.009$).

Table 3 – Echocardiographic characteristics of patients with Chagas and non-Chagas heart failure.

Variables	CH – 101	NCH – 77	P
LVEF, (%)	42.6 (17.9)	28.9 (9.7)	< 0.001
Left Atrium Diameter, (mm)	43.1 (8.3)	47.7 (7.2)	< 0.001
Left ventricular diastolic diameter, (mm)	59.4 (9.1)	66.5 (9.7)	< 0.001
E wave, (m/s)	79.4 (29.7)	93.5 (30.9)	0.009
Deceleration time, (m/s)	238.4 (89.0)	201.5 (77.6)	0.072
Mass index, (g/m^2)	132.1 (44.8)	141.7 (38.9)	0.161
Relative Wall Thickness, (mm)	0.30 (0.1)	0.28 (0.1)	0.063
PSAP, (mmHg)	37.3 (13.4)	50.9 (15)	< 0.001
TAPSE, (mm.)	18.7 (3.9)	17.5 (3.9)	0.290

Data presented as mean and standard deviation (normal distribution), median and interquartile range (non-normal distribution), or absolute number and percentage (categorical variables). LVEF: left ventricular ejection fraction; PASP: pulmonary artery systolic pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

In the association analysis between $\text{VO}_{2\text{peak}}$ and clinical and echocardiographic variables in the CH group, $\text{VO}_{2\text{peak}}$ was significantly associated with age, male gender, functional class (NYHA-FC), LVEF, LA diameter, LVDD, LV mass index and E wave (Table 4). In the NCH group, $\text{VO}_{2\text{peak}}$ was only associated with sex, age, NYHA-FC and left atrial diameter ($p < 0.05$).

Table 4 – $\text{VO}_{2\text{peak}}$ association factors in univariate analysis.

Correlation – Chagas HF	Correlation – non-Chagas HF
-------------------------	-----------------------------

NYHA	n= 101	r= -0.52	p<0.001	n= 77	r= -0.29	p= 0.009
Age	n= 101	r= -0.44	p <0.001	n= 77	r= -0.23	p= 0.042
Gender	n= 101	r= 0.30	p= 0.002	n= 77	r= 0.40	p <0.001
BMI	n= 101	r= 0.033	p=0.743	n= 77	r= -0.16	p= 0.142
Left Atrium Diameter	n= 98	r= -0.34	p<0.001	n= 66	r=-0.25	p= 0.040
Left Ventricle Diameter	n= 92	r= -0.38	p<0.001	n= 66	r= -0.075	p=0.549
LVEF	n= 97	r= 0.49	p<0.001	n= 72	r= 0.202	p= 0.088
LV Mass Index	n= 92	r= -0.28	p= 0.006	n= 67	r= -0.16	p= 0.185
Relative Wall Thickness	n= 92	r= 0.18	p=0.077	n= 67	r= 0.05	p= 0.684
E wave	n= 63	r= -0.32	p=0.010	n= 63	r=- 0.13	p= 0.284
PSAP	n= 45	r= -0.57	p<0.001	n= 28	r= -0.02	p= 0.917
TAPSE	n= 55	r= 0.26	p=0.055	n= 17	r= 0.57	p= 0.021

r: correlation coefficient; p-value of associations: <0.05; NYHA: New York Heart Association; BMI: Body mass index; VO₂: oxygen consumption; LVEF: left ventricular ejection fraction; PASP: pulmonary artery systolic pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

In the multivariate analysis of the CH group, only age, male gender, LVEF and E wave remained independently associated with VO_{2peak} with adjusted R² = 0.67 (p< 0,0001). In the NCH group, only gender, NYHA-FC and left atrial diameter remained associated with VO_{2peak} in the multivariate analysis (adjusted R²= 0.27, p< 0,0001).

In patients who were possible to measure PASP and TAPSE, a significant correlation between VO_{2peak} and PASP (r=-0.57, p<0.001; linear regression R²= 0.31, p< 0,0001) was only observed in the CH group while VO_{2peak} was only correlated with TAPSE (r= 0.57, p= 0.02; linear regression R²= 0.27, p= 0.02) in the NCH group (Figure 1).

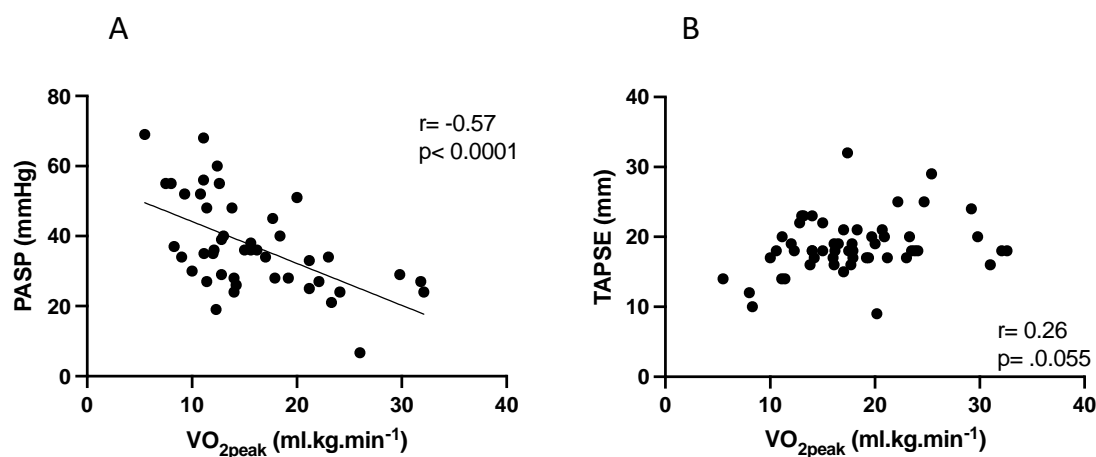


Figure 1 – Dispersion plots illustrating the correlation analysis between individual values of peak oxygen consumption (VO_{2peak}) and pulmonary artery systolic pressure (A) and tricuspid annular plane systolic excursion (B), in the patients with Chagas HF.

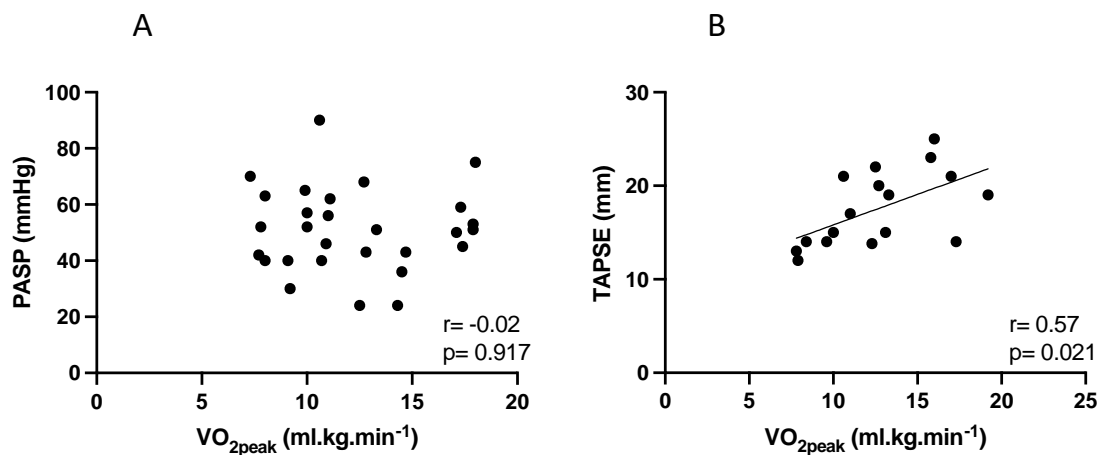


Figure 2 – Dispersion plots illustrating the correlation analysis between individual values of peak oxygen consumption (VO_{2peak}) and pulmonary artery systolic pressure (A) and tricuspid annular plane systolic excursion (B), in the patients with non-Chagas HF.

The generated formula to predict the $VO_{2estimated}$ $\{Y = 20,592 + (-0,204 * age) + (3,448 * gender: 1=female \text{ or } 2=male) + (0,149 * LVEF) + (-0,044 * Ewave)\}$ obtained through multivariate regression was applied to CH patients and its result showed a strong correlation with the VO_{2peak} analyzed through the CPET ($r = 0.83$; $p = 0.0001$). The Bland-Altman plot analysis of agreement between VO_{2peak} and $VO_{2estimated}$ showed a mean difference of 0.02 ± 3.6 ml.kg.min⁻¹, with limits of agreement of -6.98 to 7.03 ml.kg.min⁻¹. In the dispersion analysis, there was a weak correlation ($r = 0.31$; $p = 0.012$) between the mean values of the two measurements obtained by CPET and estimation plotted against the difference of these same measurements. The $VO_{2estimated}$ obtained in NCH $\{Y = 24,087 + (2,773 * age) + (-2,012 * NYHA) + (-0,206 * left \text{ atrium})\}$ showed a moderated correlation with VO_{2peak} analyzed through the CPET ($r = 0.55$; $p < 0.001$). The mean difference was 0.02 ± 3.5 ml.kg.min⁻¹, with limits of agreement of -6.75 to 6.75 ml.kg.min⁻¹. In the dispersion analysis, there was a clear moderate correlation ($r = 0.6$; $p < 0.001$) indicating that caution must be taken when interpreting the $VO_{2estimated}$ of patients with different levels of functional capacity. In other words, the functional capacity might be overrated or underestimated in patients with low or high VO_{2peak} , respectively.

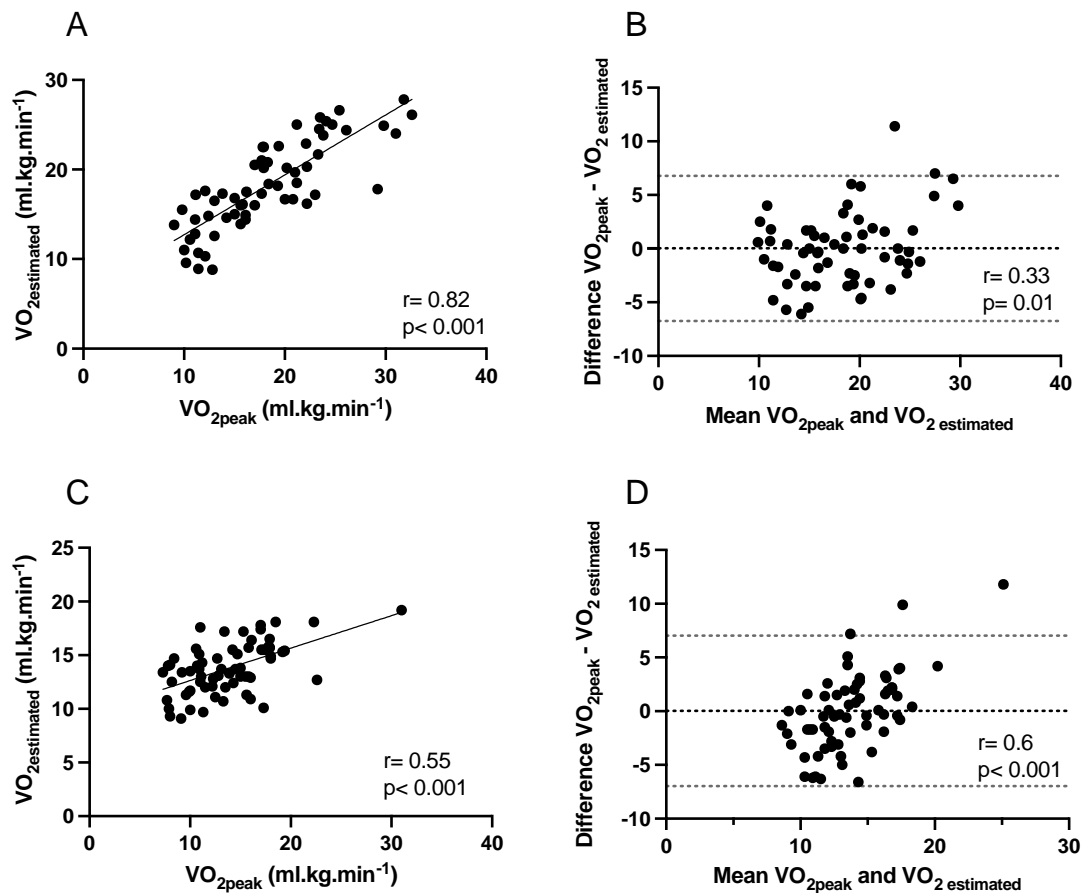


Figure 3 – Dispersion plots illustrating the correlation analysis between individual values of peak oxygen consumption obtained by CPET (VO_{2peak}) and by prediction formula ($VO_{2estimated}$) in Chagas (A) and non-Chagas (C) HF patients. Bland-Altman plot indicating good agreement in Chagas HF patients (C) and moderate agreement in non-HF patients (D). The analysis indicates lower values in VO_2 observed by CPET in patients with reduced functional capacity.

DISCUSSION

In this study, patients with Chagas and non-Chagas HF underwent clinical examination and echocardiography to identify the determinants of peak oxygen consumption measured directly by CPET. The main results of this study suggest that the reduction in the functional capacity of CH subjects is directly related to cardiac function and morphology. Moreover, the multivariate model showed that age, gender, LVEF and E wave are independent predictors of VO_{2peak} . In addition, PASP is associated with VO_{2peak} in this population. Conversely, in patients with HF from other etiologies, only sex, disease severity (NYHA) and LA diameter were predictors of VO_{2peak} . Furthermore, right ventricular function is associated with a reduction in VO_{2peak} in this population.

Subjects with HF develop symptoms of exercise intolerance, such as progressive fatigue and dyspnea, however the factors that determine the reduction in functional capacity are still controversial in the current literature. The VO_{2peak} is the best parameter for evaluating functional capacity, measuring the maximum amount of oxygen that the body can extract, transport and consume to transform oxygen into mechanical energy (16). The main findings of this study suggest that the functional capacity of patients with Chagas HF is directly related to LV function, unlike non-Chagas subjects.

Similar to our results, a previous work with Chagas disease subjects observed that LVEF is an independent predictor of functional capacity especially in the more advanced stages of the disease (10,17). The hypothesis is that reduced LVEF, associated to chronic increased sympathetic activity and inflammation, would reduce peripheral blood flow generating repercussions on skeletal muscles, bone mineral content and hand grip strength, which contributes to the symptoms of exercise intolerance (18,19). In opposition, two studies did not observe the same association between LVEF and functional capacity. However, they observed that the reduction in cardiac output, affected by heart rate or stroke volume, has repercussions on limitations during exertion (11,20,21). These differences may be explained by sample size in two study and high functional capacity in the majority of studied patients. In patients with non-Chagas HF, besides of the LVEF reduction leading to increase the fatigue and dyspnea, there is no correlation between functional capacity and systolic function (9,22). Our results corroborated previous works that did not observe the association between LVEF and VO_{2peak} in non-Chagas HF (9,23,24).

In our study, LV filing pressure estimated by E wave remained as independent predictor of VO_{2peak} in Chagas HF. The diastolic function has been related to worse clinical status and adverse cardiovascular outcomes in CCC (25,26). The association of functional capacity and diastolic function may represent the reduction in the LV relaxation due to myocardial inflammatory nature of disease and increased filling pressure (4). Our results are similar to previous work in Chagas HF that observed this association of diastolic function and functional capacity (10,11). Furthermore, weak to moderate association between LV filing pressure and exercise capacity has been reported also in non-Chagas HF (27,28). We did not find association between E wave and VO_{2peak} in non-chagas HF. These differences may be explained because transmitral

flow velocities are influenced not only by LV relaxation rate but also by preload, heart rate, age, and LV compliance (15,29). Therefore, these results should be interpreted with caution.

In patients with Chagas HF, we observed that VO_{2peak} was significantly correlated with PASP and not with TAPSE. These variables alone may indicate that pulmonary hypertension can lead to reduced functional capacity due to ventilation-perfusion mismatch in this population. Pulmonary hypertension (PH) is a known threat in patients with heart failure (HF)(30). Previous research has demonstrated that variables from CPET ($VEVCO_{2slope}$ and $PETCO_2$) reflecting ventilatory efficiency, is able to accurately diagnose secondary PH in patients with non-Chagas HF(31). In fact, in our results, even Chagas HF patients presenting higher LVEF and VO_{2peak} , similar values of $VEVCO_{2slope}$ and $PETCO_2$ was observed when compared to non-Chagas HF subjects. Previously, two studies using CPET in CCC (32,33), identified by ROC curve a $VEVCO_{2slope}$ value as a mortality independent predictor lower than generally observed in non-Chagas HF, indicating the importance of ventilation perfusion mismatch in this condition. Moreover, another study observed that patients with indeterminate form of Chagas disease and pulmonary hypertension, present reduction of functional capacity observed by the reached distance in the 6-min walk test(34). However, studies with larger and more homogeneous sample are warranted to investigated pathophysiological mechanism.

In opposition, in patients with non-Chagas HF, the VO_{2peak} correlated significantly with TAPSE instead of PASP. The origin of RV systolic dysfunction may be caused as a consequence of LV dysfunction or even pulmonary vascular resistance. It is worth mentioning that RV dysfunction can also affect LV function due to ventricular interdependence, where contractile deficit or RV dilation can cause a reduction in preload and changes in the dynamics of LV relaxation and filling (36). These abnormalities may intensify during exercise, generating greater impairment of functional capacity(35). In a recent work, Pravio and colleagues(23), studying a large sample observed that the determinants of the functional capacity of individuals with non-Chagas HF were related to age, NYHA functional class, the body mass index, hemoglobin, NT-proBNP and TAPSE. Similar results also have been reported in patients with known or suspected coronary artery disease(36) or heart failure(9,37).

Furthermore, we observed the left atrium dimension as independent predictor of functional capacity in non-Chagas. It corroborates with previous studies that also observed the importance of left atrium in the functional capacity in HF patients reflecting the severity of the diastolic dysfunction and increased LV filling pressure (38-40).

It is a consensus the inverse relationship between functional capacity and age. Physiological factors inherent to aging, such as the reduction of muscle mass and strength as a result of disuse and low level of physical activity in their daily lives (41,42). Cardiovascular morphological changes with advancing age, increased arterial stiffness due to decreased compliance of the great arteries, degeneration of endothelial cells, increased left ventricular wall thickness and cardiac valve circumference have also been described (43,44). Finally, the vital capacity decreases by approximately 50% from 30 to 70 years of age, inevitably influencing the individual's aerobic capacity (45,46).

The gender is also a determining factor of VO_{2peak} established in the literature from physiological and anatomical issues that explain the tendency for VO_{2peak} to be lower in females. In addition, morphological differences in the left ventricular chamber and lower systolic and diastolic compliance also influence their maximum cardiorespiratory capacity (47,48).

Chagas disease is an endemic parasitosis in rural and socioeconomic deprived areas and is usually found in people with less education and living on the poverty line (53). The CPET is expensive and require a higher trained professional, which is incompatible with the reality of the populations in question. Therefore, the VO_{2peak} prediction formula proposed in this study provides an economically viable and feasible solution to this profile of patients, facilitating the prognostic and guiding its treatment and cardiovascular rehabilitation.

The limitations of this study include the limited echocardiographic evaluation in certain individuals, such as TAPSE and PASP. Moreover, the PASP was indirectly estimated and not verified by right heart catheterization pressures interpretation. However, to avoid bias and missing values, the PASP and TAPSE were not included in the multivariable linear regression.

CONCLUSION

In patients with HF of Chagas etiology, gender, LV systolic and diastolic function, influence functional capacity and may be used for VO₂ estimation in this population. On the other hand, in patients with HF of another etiology, gender, CF-NYHA, left atrial diameter seem to have a lesser impact on functional capacity but also can be used to estimate VO₂.

REFERENCES

1. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2015;104:433-42.
2. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2009;93:3-70.
3. Shen L, Ramires F, Martinez F et al. Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared With Other Nonischemic and Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2017;10.
4. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115:1109-23.
5. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA et al. [I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:1-48.
6. Snipelisky D, Chaudhry SP, Stewart GC. The Many Faces of Heart Failure. *Cardiac electrophysiology clinics* 2019;11:11-20.
7. Costa HS, Lima MMO, Costa F et al. Reduced functional capacity in patients with Chagas disease: a systematic review with meta-analysis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2018;51:421-426.
8. Almeida I, Oliveira LFL, Figueiredo PHS et al. The health-related quality of life in patients with Chagas disease: the state of the art. *Rev Soc Bras Med Trop* 2022;55:e0657.
9. Hummel YM, Bugatti S, Damman K et al. Functional and hemodynamic cardiac determinants of exercise capacity in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110:1336-41.
10. Silva WT, Costa HS, Figueiredo PHS et al. Determinants of Functional Capacity in Patients with Chagas Disease. *Arq Bras Cardiol* 2021;117:934-941.
11. Lima MM, Nunes MC, Rocha MO, Beloti FR, Alencar MC, Ribeiro AL. Left ventricular diastolic function and exercise capacity in patients with Chagas cardiomyopathy. *Echocardiography* 2010;27:519-24.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B 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:e137-e161.

13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2016;18:891-975.
14. Mady C, Salemi VM, Ianni BM, Ramires FJ, Arteaga E. [Maximal functional capacity, ejection fraction, and functional class in Chagas cardiomyopathy. Are these indices related?]. *Arq Bras Cardiol* 2005;84:152-5.
15. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:412.
16. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:219-49.
17. Alvarenga JC, Jansen PD, Marques VEG et al. Relationship between left ventricular ejection fraction and e'/e' ratio with functional capacity in chagas heart disease. *Rev Assoc Med Minas Gerais* 2014;24:S20-S25.
18. Fonseca G, Garfias Macedo T, Ebner N et al. Muscle mass, muscle strength, and functional capacity in patients with heart failure of Chagas disease and other aetiologies. *ESC Heart Fail* 2020;7:3086-3094.
19. Sarmiento AO, Antunes-Correa LM, Alves M et al. Effect of exercise training on cardiovascular autonomic and muscular function in subclinical Chagas cardiomyopathy: a randomized controlled trial. *Clin Auton Res* 2021;31:239-251.
20. Nunes Mdo C, Beloti FR, Lima MM et al. Functional capacity and right ventricular function in patients with Chagas heart disease. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:590-5.
21. Baiao EA, Costa Rocha MO, Lima MM et al. Respiratory function and functional capacity in Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;168:5059-61.
22. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-102.
23. Roibal Pravio J, Barge Caballero E, Barbeito Caamano C et al. Determinants of maximal oxygen uptake in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2021;8:2002-2008.
24. Maffei C, Morris DA, Belyavskiy E et al. Left atrial function and maximal exercise capacity in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021;8:116-128.
25. Nascimento CA, Gomes VA, Silva SK et al. Left Atrial and Left Ventricular Diastolic Function in Chronic Chagas Disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2013.
26. Echeverria LE, Gomez-Ochoa SA, Rojas LZ et al. Cardiovascular Biomarkers and Diastolic Dysfunction in Patients With Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:751415.
27. Ohara T, Iwano H, Thohan V et al. Role of Diastolic Function in Preserved Exercise Capacity in Patients with Reduced Ejection Fractions. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1184-93.
28. Nasim S, Nadeem N, Zahidie A, Sharif T. Relationship between exercise induced dyspnea and functional capacity with doppler-derived diastolic function'. *BMC Res Notes* 2013;6:150.

29. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
30. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:942-54.
31. Farina S, Correale M, Bruno N et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2018;27.
32. Ritt LE, Carvalho AC, Feitosa GS et al. Cardiopulmonary exercise and 6-min walk tests as predictors of quality of life and long-term mortality among patients with heart failure due to Chagas disease. *International Journal of Cardiology* 2013;168:4584-4585.
33. Ávila MR, Figueiredo PHS, Lima VP et al. The prognostic value of the Incremental Shuttle Walk Test in Chagas cardiomyopathy. *Disability and Rehabilitation* 2021:1-6.
34. Suman AC, da Costa EAPN, Bazan SGZ et al. Evaluating respiratory musculature, quality of life, anxiety, and depression among patients with indeterminate chronic Chagas disease and symptoms of pulmonary hypertension. *Rev Soc Bras Med Tro* 2017;50:194-198.
35. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2209-2225.
36. Kim J, Di Franco A, Seoane T et al. Right Ventricular Dysfunction Impairs Effort Tolerance Independent of Left Ventricular Function Among Patients Undergoing Exercise Stress Myocardial Perfusion Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9.
37. Zaborska B, Smarz K, Makowska E et al. Echocardiographic predictors of exercise intolerance in patients with heart failure with severely reduced ejection fraction. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11523.
38. Acarturk E, Koc M, Bozkurt A, Unal I. Left atrial size may predict exercise capacity and cardiovascular events in patients with heart failure. *Tex Heart I J* 2008;35:136-143.
39. Triposkiadis F, Trikas A, Pitsavos C, Papadopoulos P, Toutouzas P. Relation of exercise capacity in dilated cardiomyopathy to left atrial size and systolic function. *Am J Cardiol* 1992;70:825-7.
40. Mady C, Salemi VMC, Ianni BM, Fernandes F, Arteaga E. Relation between left atrial dimension and exercise capacity in endomyocardial fibrosis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005;84:222-224.
41. Daley MJ, Spinks WL. Exercise, mobility and aging. *Sports Med* 2000;29:1-12.
42. Wilmore JH. The aging of bone and muscle. *Clin Sports Med* 1991;10:231-44.
43. Marín J. Age-related changes in vascular responses: a review. *Mech Ageing Dev* 1995;79:71-114.
44. Alvim RdO, Santos PCJL, Bortolotto LA, Mill JG, Pereira AdC. Arterial Stiffness: Pathophysiological and Genetic Aspects. *International Journal of Cardiovascular Sciences* 2017;30:433-441.
45. Blocker WP, Jr. Maintaining functional independence by mobilizing the aged. *Geriatrics* 1992;47:42, 48-50, 53 passim.
46. Smith EL, Gilligan C. Physical Activity Prescription for the Older Adult. *Phys Sportsmed* 1983;11:91-101.

47. Palau P, Domínguez E, Núñez J. Sex differences on peak oxygen uptake in heart failure. *ESC Heart Failure* 2019;6:921-926.
48. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018;138:198-205.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho científico exerce um papel fundamental na sociedade moderna, a fim de fornecer conhecimento com comprovações sobre a veracidade do que se descreve. E foi em busca desse conhecimento aprofundado, associado a maior qualificação profissional que me inspirei para a realização do mestrado.

A UFMG sempre foi palco das minhas evoluções acadêmicas, visto que realizei a graduação e residência multiprofissional pela instituição. Apesar de pouca experiência em pesquisa, sempre fui estimulada a buscar a prática baseada em evidências para o melhor desempenho de minha profissão. Dessa forma, foi repleta de coragem e sede de conhecimento que iniciei minha trajetória no Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação do Departamento de Fisioterapia da UFMG.

Contudo, o início das atividades acadêmicas ocorreu concomitante com pandemia de COVID-19, período em que enfrentamos isolamento social prolongado, colapso do sistema de saúde e milhares de mortes. Como fisioterapeuta, me deparei com a exaustiva jornada de trabalho de mais de 90 horas semanais, associada ao desconhecimento da doença a ser enfrentada, a falta de equipamentos e insumos e principalmente o medo generalizado da contaminação.

Em meio a pandemia as atividades acadêmicas ocorreram apenas de forma remota. A tecnologia das aulas em *home office*, possibilitou completar a grade curricular e cumprir todas as disciplinas. Desenvolvemos habilidades como criar e gravar aulas, apresentações *on-line*, contudo impossibilitou a didática em sala de aula, o contato com os alunos, professores e demais mestrandos.

Durante este período pandêmico, inúmeras foram as hipóteses para o desenvolvimento de pesquisas. Contudo, as coletas de dados eram ainda improváveis, não tínhamos previsão de quanto tempo duraria o isolamento. Apenas seis meses depois do início do programa escrevi o que viraria a ser o meu primeiro projeto de pesquisa, mas as limitações ainda eram muitas, e tonou-se inviável a sua evolução. Ao todo, completei a escrita de três projetos, todos impossibilitados de serem desenvolvidos durante o período da pandemia, por se tratar de pesquisa com humanos.

Este trabalho foi escrito a partir de uma base de dados de um estudo longitudinal da Universidade de São Paulo, desenvolvida em Ribeirão Preto. Trata-se de um estudo desenvolvido com indivíduos com Cardiopatia Chagásica e não Chagásica, sendo

utilizados apenas os dados da avaliação dos indivíduos. Por se tratar de dados retrospectivos, infelizmente possuímos algumas janelas de dados, que dificultaram as análises. Contudo, chegamos a resultados surpreendentes, principalmente quanto ao envolvimento cardíaco. As alterações estruturais do órgão e a redução da fração de ejeção geram maior comprometimento na capacidade funcional dos indivíduos com cardiopatia chagásica.

Concluimos que em pacientes com cardiopatia de etiologia chagásica o sexo, a função sistólica e diastólica do VE são preditores da capacidade funcional, com influência da PSAP. Por outro lado, em indivíduos com cardiopatia de outras etiologias, o sexo, a CF-NYHA, o diâmetro do átrio esquerdo são preditores da capacidade funcional, com influência da TAPSE. Esses preditores possibilitaram a elaboração de uma fórmula de predição para ambos os grupos que possibilitará a predição do $VO_{2\text{estimado}}$. Possibilitando estimar a capacidade funcional de pacientes onde a avaliação direta pelo teste de esforço cardiopulmonar não é possível. A capacidade funcional repercute em diferentes aspectos dos indivíduos, gerando implicações em atividade e participação, mas principalmente na qualidade de vida.

Foram muitos os sentimentos vividos durante este período. Mas ao finalizar o trabalho, estimo que este possibilite melhorias terapêuticas a essa população. E após um período de tantas incertezas, medos e frustrações, a sensação de dever cumprido está associada a certeza que o trabalho em equipe é fundamental para alcançar o mérito.

REFERÊNCIAS

- ACAR, R. D.; ACAR, Ş.; DOĞAN, C.; BAYRAM, Z. *et al.* The TAPSE/PASP ratio and MELD score in patients with advanced heart failure. **Herz**, 46, n. Suppl 1, p. 75-81, Apr 2021.
- ALBUQUERQUE, D. C.; SOUZA NETO, J. D.; BACAL, F.; ROHDE, L. E. *et al.* I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. **Arq Bras Cardiol**, 104, n. 6, p. 433-442, Jun 2015.
- ALMEIDA, I.; OLIVEIRA, L. F. L.; FIGUEIREDO, P. H. S.; OLIVEIRA, R. D. B. *et al.* The health-related quality of life in patients with Chagas disease: the state of the art. **Rev Soc Bras Med Trop**, 55, p. e0657, 2022.
- ANDRADE, J. P.; MARIN-NETO, J. A.; PAOLA, A. A.; VILAS-BOAS, F. *et al.* [I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. **Arq Bras Cardiol**, 97, n. 2 Suppl 3, p. 1-48, 2011.
- ARENA, R.; MYERS, J.; ABELLA, J.; PEBERDY, M. A. *et al.* Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. **Circulation**, 115, n. 18, p. 2410-2417, May 8 2007.
- BALADY, G. J.; ARENA, R.; SIETSEMA, K.; MYERS, J. *et al.* Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, 122, n. 2, p. 191-225, Jul 13 2010.
- BENNETT, J. A.; RIEGEL, B.; BITTNER, V.; NICHOLS, J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. **Heart Lung**, 31, n. 4, p. 262-270, Jul-Aug 2002.
- BOCCHI, E. A.; BRAGA, F. G.; FERREIRA, S. M.; ROHDE, L. E. *et al.* [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. **Arq Bras Cardiol**, 93, n. 1 Suppl 1, p. 3-70, 2009.
- BRAUNWALD, E.; BRISTOW, M. R. Congestive heart failure: fifty years of progress. **Circulation**, 102, n. 20 Suppl 4, p. Iv14-23, Nov 14 2000.
- BREDE, M.; WIESMANN, F.; JAHNS, R.; HADAMEK, K. *et al.* Feedback inhibition of catecholamine release by two different alpha2-adrenoceptor subtypes prevents progression of heart failure. **Circulation**, 106, n. 19, p. 2491-2496, Nov 5 2002.

CAHALIN, L. P.; ARENA, R.; LABATE, V.; BANDERA, F. *et al.* Predictors of abnormal heart rate recovery in patients with heart failure reduced and preserved ejection fraction. **Eur J Prev Cardiol**, 21, n. 7, p. 906-914, Jul 2014.

CLARK, A. L.; POOLE-WILSON, P. A.; COATS, A. J. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. **J Am Coll Cardiol**, 28, n. 5, p. 1092-1102, Nov 1 1996.

DAVIES, L. C.; WENSEL, R.; GEORGIADOU, P.; CICOIRA, M. *et al.* Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. **Eur Heart J**, 27, n. 6, p. 684-690, Mar 2006.

DEVEREUX, R. B.; ALONSO, D. R.; LUTAS, E. M.; GOTTLIEB, G. J. *et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. **Am J Cardiol**, 57, n. 6, p. 450-458, Feb 15 1986.

DIAS, J. C.; RAMOS, A. N., Jr.; GONTIJO, E. D.; LUQUETTI, A. *et al.* [Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015]. **Epidemiol Serv Saude**, 25, n. spe, p. 7-86, Jun 2016.

ECHEVERRÍA, L. E.; MARCUS, R.; NOVICK, G.; SOSA-ESTANI, S. *et al.* WHF IASC Roadmap on Chagas Disease. **Glob Heart**, 15, n. 1, p. 26, Mar 30 2020.

ECHEVERRIA, L. E.; MORILLO, C. A. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). **Infect Dis Clin North Am**, 33, n. 1, p. 119-134, Mar 2019.

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

GARCÍA ACUÑA, J. M.; LÓPEZ LAGO, A. M.; GONZÁLEZ JUANATEY, J. R. Miocardiopatía dilatada. **Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, 11, n. 42, p. 2500-2506, 2013.

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

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

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

HUNT, S. A.; ABRAHAM, W. T.; CHIN, M. H.; FELDMAN, A. M. *et al.* ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. **Circulation**, 112, n. 12, p. e154-235, Sep 20 2005.

IL'GIOVINE, Z. J.; SOLOMON, N.; DEVORE, A. D.; WOJDYLA, D. *et al.* Blood Pressure Response during Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. **Med Sci Sports Exerc**, 50, n. 7, p. 1345-1349, Jul 2018.

LANG, R. M.; BADANO, L. P.; MOR-AVI, V.; AFILALO, J. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, 28, n. 1, p. 1-39.e14, Jan 2015.

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

MADY, C.; SALEMI, V. M.; IANNI, B. M.; RAMIRES, F. J. *et al.* [Maximal functional capacity, ejection fraction, and functional class in Chagas cardiomyopathy. Are these indices related?]. **Arq Bras Cardiol**, 84, n. 2, p. 152-155, Feb 2005.

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

MYERS, J.; OLIVEIRA, R.; DEWEY, F.; ARENA, R. *et al.* Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. **Circ Heart Fail**, 6, n. 2, p. 211-218, Mar 2013.

NEGRÃO, C. E.; RONDON, M. U.; TINUCCI, T.; ALVES, M. J. *et al.* Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 280, n. 3, p. H1286-1292, Mar 2001.

NISHIMURA, R. A.; TAJIK, A. J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. **J Am Coll Cardiol**, 30, n. 1, p. 8-18, Jul 1997.

NUNES, M. C.; DONES, W.; MORILLO, C. A.; ENCINA, J. J. *et al.* Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. **J Am Coll Cardiol**, 62, n. 9, p. 767-776, Aug 27 2013.

PEREIRA, D. A. G.; RODRIGUES, R. S.; SAMORA, G. A. R.; LAGE, S. M. *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**, 19, p. 52-56, 2012.

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

PEZZANO, A. [Cardiac failure in ischemic cardiopathy]. **Ital Heart J**, 1 Suppl 2, p. 67-71, Jun 2000.

PIEPOLI, M. F.; CORRÀ, U.; AGOSTONI, P. G.; BELARDINELLI, R. *et al.* Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, 13, n. 2, p. 150-164, Apr 2006.

PINTO, A. Y.; VALENTE, S. A.; VALENTE VDA, C.; FERREIRA JUNIOR, A. G. *et al.* [Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: study of 233 cases from Para, Amapa and Maranhao observed between 1988 and 2005]. **Rev Soc Bras Med Trop**, 41, n. 6, p. 602-614, Nov-Dec 2008.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **Lancet Infect Dis**, 1, n. 2, p. 92-100, Sep 2001.

Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, 17, n. 4, p. 412, Apr 2016.

ROCHA, I. E.; VICTOR, E. G.; BRAGA, M. C.; BARBOSA E SILVA, O. *et al.* Echocardiography evaluation for asymptomatic patients with severe obesity. **Arq Bras Cardiol**, 88, n. 1, p. 52-58, Jan 2007.

ROHDE, L. E. P.; MONTERA, M. W.; BOCCHI, E. A.; CLAUSELL, N. O. *et al.* [Not Available]. **Arq Bras Cardiol**, 111, n. 3, p. 436-539, Sep 2018.

RUDSKI, L. G.; LAI, W. W.; AFILALO, J.; HUA, L. *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, 23, n. 7, p. 685-713; quiz 786-688, Jul 2010.

SCHMUNIS, G. A.; YADON, Z. E. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. **Acta Trop**, 115, n. 1-2, p. 14-21, Jul-Aug 2010.

SHEEHAN, F.; REDINGTON, A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. **Heart**, 94, n. 11, p. 1510-1515, Nov 2008.

SHEN, L.; RAMIRES, F.; MARTINEZ, F.; BODANESE, L. C. *et al.* Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared With Other Nonischemic and Ischemic Cardiomyopathy. **Circ Heart Fail**, 10, n. 11, Nov 2017.

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

SINGH, M.; SETHI, A.; MISHRA, A. K.; SUBRAYAPPA, N. K. *et al.* Echocardiographic Imaging Challenges in Obesity: Guideline Recommendations and Limitations of Adjusting to Body Size. **J Am Heart Assoc**, 9, n. 2, p. e014609, Jan 21 2020.

SNIPELISKY, D.; CHAUDHRY, S. P.; STEWART, G. C. The Many Faces of Heart Failure. **Card Electrophysiol Clin**, 11, n. 1, p. 11-20, Mar 2019.

TELLO, K.; AXMANN, J.; GHOFrani, H. A.; NAEIJE, R. *et al.* Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. **Int J Cardiol**, 266, p. 229-235, Sep 1 2018.

TSANG, T. S.; ABHAYARATNA, W. P.; BARNES, M. E.; MIYASAKA, Y. *et al.* Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? **J Am Coll Cardiol**, 47, n. 5, p. 1018-1023, Mar 7 2006.

VAN LAETHEM, C.; BARTUNEK, J.; GOETHALS, M.; NELLENS, P. *et al.* Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. **Am Heart J**, 149, n. 1, p. 175-180, Jan 2005.

VERDECCHIA, P. [Cardiac failure in hypertensive cardiopathy]. **Ital Heart J**, 1 Suppl 2, p. 72-77, Jun 2000.

WEBER, K. T.; KINASEWITZ, G. T.; JANICKI, J. S.; FISHMAN, A. P. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. **Circulation**, 65, n. 6, p. 1213-1223, Jun 1982.

WRIGHT, L. M.; DWYER, N.; CELERMAJER, D.; KRITHARIDES, L. *et al.* Follow-Up of Pulmonary Hypertension With Echocardiography. **JACC Cardiovasc Imaging**, 9, n. 6, p. 733-746, Jun 2016.

YILMAZ, A.; ERDEM, A.; KUCUKDURMAZ, Z.; KARAPINAR, H. *et al.* Abnormal heart rate recovery in stable heart failure patients. **Pacing Clin Electrophysiol**, 36, n. 5, p. 591-595, May 2013.

ANEXO A



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

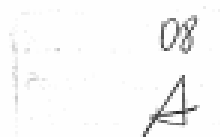


CÓPIA

Ribeirão Preto, 11 de maio de 2017.

Ofício nº 1401/2017
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 4033/2017



Prezados Pesquisadores,

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

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

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

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

Atenciosamente.

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

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

APÊNDICE - Currículo

JHESSICA MACIEIRA PEREIRA

Brasileira, fisioterapeuta, solteira, 30 anos

Tel.: (31) 987553732 - jhessicamacieira@yahoo.com - Rua José Maria Resende, nº 1333, Casa 2, Bairro São João Batista, Belo Horizonte/MG.

Àrea de atuação: Fisioterapia respiratória e cardiovascular

Formação Acadêmica:

Graduação em Fisioterapia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), período de 2011- 2016 (CREFITO 249192-F).

Qualificação Acadêmica:

Pós-Graduação em Fisioterapia Respiratória com prática hospitalar pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, período 2017-2018.

Residência em Fisioterapia em Saúde Cardiovascular pelo Hospital das Clínicas de Minas Gerais, período, 2018-2020.

Mestrado em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), período de 2020- 2022.

Pilates: Condicionamento através da visão clínica – Quali Cursos Fisioterapia.

Participação em Evento Científico:

Participação do XX Simpósio internacional de fisioterapia cardiopulmonar e fisioterapia em terapia intensiva (XX SIFR 2022), realizado no período de 28 a 30 de abril de 2022, no Centro Sul – Florianópolis/SC, com carga horária total de 24 horas.

Apresentação de Trabalho Científico:

Apresentação de PÔSTER TEMÁTICO durante do XX Simpósio internacional de fisioterapia cardiopulmonar e fisioterapia em terapia intensiva (XX SIFR 2022), realizado no período de 28 a 30 de abril de 2022, no Centro Sul – Florianópolis/SC.

Experiência Profissional:

Fisioterapeuta em Terapia Intensiva pela Santa Casa de Belo Horizonte: atuação na unidade de terapia intensiva cardiovascular: Atendimento e reabilitação de pacientes pós-operatório de cirurgia cardíaca e vascular, incluindo transplantes cardíacos e manejo de óxido nítrico inalatório, Março/2020.

Fisioterapeuta em Terapia Intensiva pelo Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG: atuação na unidade de terapia intensiva clínica e exclusiva de pacientes COVID-19: Atendimento e reabilitação de pacientes críticos, pós-operatório, cardiovascular, e com quadro de SARA por COVID-19, executando manobras de prona, manejo de VM protetora, incluindo acompanhamento de pacientes em ECMO, Julho/2020.

Fisioterapeuta em Unidade de Internação pelo Hospital Risoleta Tolentino Neves – HRTN: atuação na unidade de internação: Atendimento, acompanhamento e reabilitação respiratória e motora, incluindo desmame de traqueostomia, adaptação em ventiladores portáteis, ganho de condicionamento cardiopulmonar e ganho de habilidades funcionais. Atendimento de urgência e intercorrências.