

Lidiane Aparecida Pereira de Sousa

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES FISIOPATOLÓGICOS,
CAPACIDADE E DESEMPENHO FUNCIONAIS NA
DOENÇA DE CHAGAS**

BELO HORIZONTE

2008

Lidiane Aparecida Pereira de Sousa

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES FISIOPATOLÓGICOS,
CAPACIDADE E DESEMPENHO FUNCIONAIS NA
DOENÇA DE CHAGAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção de título de Doutor.

Orientador: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro.

Co-orientadora: Profa. Raquel Rodrigues Britto.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG
2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Professor Ronaldo Tadêu Pena

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Jaime Arturo Ramirez

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Professor Francisco José Penna

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Professor José Carlos Bruno da Silveira

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha (coordenador)

Professor Antônio Lúcio Teixeira Júnior (subcoordenador)

Professor Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Professor Carlos Maurício Figueiredo Antunes

Professor José Roberto Lambertucci

Fátima Lúcia Guedes Silva (representante discente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter guiado meu caminho em todos os momentos.

Ao prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro, por ter acreditado em mim, e ter me mostrado o mundo da pesquisa científica.

À prof^a. Raquel Rodrigues Britto, meu exemplo de perseverança e serenidade.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, na pessoa do prof. Manoel Otávio da Costa Rocha, pela oportunidade e conhecimento imensuráveis.

Aos funcionários do serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, especialmente, Mayriane e Edson, pela ajuda e contribuição incondicionais.

À dra. Cláudia Drumond G. Abreu, pela preciosa contribuição no desenvolvimento do trabalho.

Às voluntárias de iniciação científica e hoje já colegas de profissão, Sabrina Baracho, Fabiane Pacífico, Anita Oliveira e Érika Baião, por serem companheiras em todos os momentos.

À minha família, especialmente, vovô João e Tia Maria Helena, por estarem ao meu lado desde o início.

Ao meu amado Vinicius, que soube entender minha ausência e ansiedade.

Ao Flávio, d. Therezinha e André, pelo incentivo constante.

Às amigas de luta diária Aline Souza, Daniela Matos e Daniela Melillo, pelo auxílio nas discussões teóricas e palavras amigas nas horas de desespero.

Aos pacientes participantes deste estudo, pela disponibilidade e contribuição.

A todos que, direta ou indiretamente, participaram da realização deste trabalho.

RESUMO

A doença de Chagas (DC) ainda constitui sério problema de saúde pública nos países onde é endêmica. O acometimento cardíaco determina o aparecimento de fenômenos tromboembólicos, arritmias e disfunção ventricular. Ademais, indivíduos chagásicos evoluem freqüentemente com dispnéia, intolerância ao esforço e conseqüente limitações ao exercício e às atividades de vida diária. Dessa forma, os objetivos da presente tese foram avaliar, por meio do desenvolvimento de dois trabalhos distintos, possíveis associações entre fatores fisiopatológicos e aspectos relativos à capacidade e ao desempenho funcionais apresentados por indivíduos com DC. Avaliou-se, no primeiro estudo, a correlação entre níveis de peptídeo natriurético do tipo B (BNP), proteína quimiotática para monócitos/macrófagos -1 (MCP-1), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e distância percorrida durante o Teste de Caminhada de Seis minutos (TC6'). Observou-se que a distância caminhada durante o TC6' correlacionou-se negativamente com o aumento dos níveis plasmáticos de MCP-1 ($r = -0,358$, $p = 0,04$) e BNP ($r = -0,349$, $p = 0,04$), bem como positivamente com a FEVE ($r = 0,451$, $p = 0,004$). Dessa forma, sugere-se que o TC6' possa constituir instrumento auxiliar de avaliação dessa população. Por outro lado, no segundo trabalho, foi estudada a associação entre índices de variabilidade da freqüência cardíaca (VFC) e nível de atividade física, por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) entre chagásicos e controles saudáveis. Foi observada correlação significativa dos dados no grupo controle, mas entre os chagásicos, nenhuma associação foi observada, sugerindo que a disautonomia, característica da DC, possa interferir na correlação entre nível de atividade e índices vagais de VFC.

Palavras-chave: Doença de Chagas; capacidade funcional; desempenho funcional.

ABSTRACT

Chagas disease (CD) is still a major health problem in endemic areas. Chagas cardiomyopathy comprises thromboembolism, arrhythmia and ventricular dysfunction. Moreover, CD patients frequently present dyspnea, effort intolerance and consequently daily-life activity limitations. Therefore, the purpose of this study was to verify, by means of two different studies, association between physiopathology factors and functional variables in CD patients. In the first study, we analyzed the association between levels of natriuretic peptide type B (BNP), monocyte chemoattractant protein -1 (MCP-1), left ventricle ejection fraction (FEVE) and distance walked during the six-minute walk test (6MWT). The results showed a significant and negative correlation between the distance reached in the 6MWT and increased circulating levels of MCP-1 ($r=-0.358$, $p=0.04$) and BNP ($r=-0.349$, $p=0.04$), as well as a direct correlation with FEVE deterioration ($r=0.451$, $p=0.004$), indicating that the 6MWT could constitute an auxiliary tool when evaluating CD patients. On the other hand, in the second paper, it was studied the association between vagal heart rate variability (HRV) indexes and the level of physical activity, evaluated by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), for Chagas disease patients and control subjects. In the control group, it was observed a significant association between habitual physical activity and vagal HRV indexes, but in the CD group, no correlation was found, suggesting that Chagas dysautonomia disrupted this association.

Key words: Chagas'disease; functional capacity; functional performance.

LISTA DE FIGURA E TABELAS

FIGURA 1 (TRABALHO 1) – Gráfico demonstrando a correlação entre distância percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos e variáveis inflamatórias (MCP-1), neuro-humorais (BNP) e hemodinâmica (Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo) em doença de Chagas	53
TABELA 1 (TRABALHO 1) – Características da amostra, distância caminhada, MCP-1 e BNP de 38 pacientes com cardiomiopatia chagásica.....	52
TABELA 1 (TRABALHO 2) – Características clínicas, índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e escores do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) nos grupos controle e chagásico.....	62
TABELA 2 (TRABALHO 2) – Comparação entre os coeficientes de correlação entre escores de IPAQ e índices de VFC obtidos nos grupos controle e chagásico	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANP	Fator Atrial Natriurético
ASC	Área de superfície corpórea
BNP	Fator Natriurético do Tipo B
CID-10	Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade
CNP	Peptídeo natriurético do tipo C
CTR-DIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias
DC	Doença de Chagas
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DVD	<i>Digital Video Disc</i>
ECG	Eletrocardiograma
ETE	Energia total do espectro
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HF	Componente de alta frequência
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice de Massa Corporal
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzível

IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
LF	Componente de baixa frequência
MCP-1	Proteína Quimiotática para Monócitos/Macrófragos
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
pNN50	Percentual de variação > 50 ms entre os ciclos normais sucessivos durante o registro
rMSSD	Raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças entre ciclos adjacentes durante o registro
SDANN	Desvio-padrão da média de todos os segmentos de cinco minutos avaliados durante o registro
SDNN	Desvio-padrão de todos os ciclos R-R mensurados durante o registro
SDNNindex	Média do desvio-padrão de todos os segmentos de cinco minutos determinados no registro
TC6'	Teste de Caminhada de Seis Minutos
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
ULF	Componente de frequência ultrabaixa
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLF	Componente de muito baixa frequência

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Doença de Chagas	17
2.1.1 <i>Cardiomiopatia chagásica crônica</i>	18
2.1.2 <i>Aspectos fisiopatológicos</i>	19
2.1.2.1 Disautonomia	19
2.1.2.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca	21
2.1.2.2.1 <u>Domínio do tempo</u>	22
2.1.2.2.2 <u>Domínio de frequência</u>	23
2.1.2.2.3 <u>Aplicabilidade da VFC</u>	24
2.1.2.2.4 <u>Fatores que podem influenciar a VFC</u>	24
2.1.2.3 Peptídeo Natriurético do Tipo B	26
2.1.2.4 Marcadores Inflamatórios.....	27
2.1.2.4.1 <u>Quimiocinas</u>	28
2.2 Classificação Internacional de Funcionalidade	30
2.2.1 <i>Análise de Domínios da CIF</i>	31
2.3 Teste de Caminhada de Seis Minutos	32
2.4 Questionário Internacional de Atividade Física	34
3 OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo geral	37
3.2 Objetivos específicos	37
4 PACIENTES E MÉTODOS	38
4.1 Estudo 1	39
4.1.1 <i>Teste de Caminhada de Seis Minutos</i>	40
4.1.2 <i>Ecocardiograma</i>	42
4.1.3 <i>Avaliação dos níveis de citocinas plasmáticas</i>	42
4.1.4 <i>Análise estatística</i>	43

4.2 Estudo 2	44
4.2.1 <i>Ecocardiografia</i>	45
4.2.2 <i>Análise da variabilidade da frequência cardíaca</i>	45
4.2.3 <i>Nível de atividade física</i>	46
4.2.4 <i>Análise estatística</i>	46
5 RESULTADOS	48
5.1 Estudo 1	48
5.2 Estudo 2	58
6 DISCUSSÃO	68
6.1 Estudo 1 - Teste de Caminhada de Seis Minutos em cardiomiopatia chagásica	69
6.1.1 <i>Teste de Caminhada de Seis Minutos</i>	69
6.1.2 <i>Associação entre distância percorrida, BNP e função ventricular</i>	70
6.1.3 <i>Processo imunoinflamatório versus capacidade funcional</i>	72
6.2 Estudo 2 - “Doença de Chagas altera a relação entre variabilidade da frequência cardíaca e nível de atividade física diária”	75
6.3 Perspectivas futuras	80
7 CONCLUSÕES	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
ANEXOS E APÊNDICES	97

1 INTRODUÇÃO

Apesar das políticas preventivas e do progressivo controle sanitário, a doença de Chagas (DC) ainda constitui sério problema de saúde pública nas regiões onde é endêmica.¹ Causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, afeta cerca de oito milhões de pessoas na América Latina.²

Considera-se que aproximadamente 20% a 30% dos indivíduos infectados desenvolverão algum grau de cardiomiopatia progressiva. Tal acometimento poderá resultar em insuficiência cardíaca (IC), episódios tromboembólicos, além de alterações do ritmo cardíaco.³ No que se refere ao surgimento de arritmias, destacam-se os bloqueios átrio e intraventriculares, estando normalmente associados à disfunção ventricular.⁴ Já os fenômenos tromboembólicos ocupam lugar de destaque, uma vez que freqüentemente se associam a acidente vascular encefálico.⁵

Do ponto de vista fisiopatológico, a cardiopatia chagásica envolve múltiplos fatores, destacando-se alteração neuro-humoral, disautonomia e deterioração hemodinâmica.⁶ Além disso, recentemente, muito tem sido discutido sobre o envolvimento imunoinflamatório no desenvolvimento da doença.⁷

No que se refere às repercussões funcionais e possíveis limitações vivenciadas pelo indivíduo chagásico, além da possibilidade de ocorrência de seqüelas após episódios isquêmicos cerebrais, os pacientes com acometimento cardíaco podem

apresentar dispnéia, intolerância ao esforço⁸ e conseqüente limitação ao exercício, às atividades de vida diária e laborativa. O aparecimento dessas condições pode apresentar relação direta com fatores fisiopatológicos apresentados por essa população de pacientes.

Dessa forma, a presente tese visa verificar a existência de associações entre alteração neuro-humoral, inflamatória e disautonomia, presentes na DC, e aspectos relativos à capacidade e ao desempenho funcionais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença de Chagas

A DC foi inicialmente descrita em 1909 por Carlos Chagas e, decorrido quase um século, ainda representa um dos maiores problemas de saúde pública nas regiões endêmicas.⁹ Pode-se dividi-la em duas fases distintas: aguda (inicial, de rápida duração, com elevada parasitemia e geralmente autolimitada) e crônica (tardia, de evolução lenta e com baixa parasitemia). A fase crônica compreende a forma indeterminada e as chamadas formas clínicas determinadas (cardíaca, digestiva ou mista).⁹

Na fase aguda, a patologia se exterioriza, principalmente, por dilatação cardíaca global e derrame pericárdico. A miocardite é intensa e difusa, ocorrendo necrose miocitolítica, edema, vasculite e infiltrado inflamatório, de natureza mono e polimorfonuclear.³

A maior parte dos casos agudos evolui para a forma indeterminada. Considera-se que pacientes nessa forma constituam a grande maioria de infectados em áreas endêmicas, podendo aproximadamente 40% desses persistir indefinidamente nessa condição.^{10,11} Tal estágio é caracterizado pela presença de infecção, confirmada por testes parasitológicos e/ou sorológicos, na ausência de manifestações clínicas, radiológicas (coração, esôfago e/ou cólon) e eletrocardiográficas.¹¹

A evolução para as formas determinadas (cardiomiopatia e megassíndromes) geralmente ocorrerá 10-20 anos após a fase aguda.^{10,11} Levando-se em conta a gravidade das manifestações que pode acarretar, o envolvimento cardíaco representa, sem dúvida, o mais importante, do ponto de vista médico-social.⁹

2.1.1 Cardiomiopatia chagásica crônica

A apresentação clínica da forma cardíaca crônica pode variar amplamente, dependendo do grau de acometimento da estrutura e função cardíaca, dentre outros fatores.⁴ Os principais achados nos corações de chagásicos, nessa forma, envolvem uma miocardite fibrosante progressiva e crônica.¹² A perda de cardiomiócitos e a sua substituição por tecido fibrótico parece induzir desarranjos da estrutura e da função do miocárdio, resultando em mau funcionamento do sincício eletrofisiológico e predispondo ao desenvolvimento da IC, bloqueios intra e atrioventriculares, além de taquiarritmias ventriculares, fatores com impacto prognóstico na DC.⁴

Acredita-se que a disautonomia e a ativação neuro-humoral possam explicar parte dos eventos fisiopatológicos encontrados na história natural da DC.¹³ Além disso, a presença de elevados níveis de marcadores inflamatórios avaliados em amostra de pacientes com cardiomiopatia chagásica aponta para um envolvimento imunoinflamatório no processo. Ilustrando tal aspecto, Talvani *et al.* (2004) avaliaram 50 indivíduos com DC, em diferentes estágios de acometimento, e 14 indivíduos saudáveis. Os resultados demonstram valores elevados de Proteína Quimiotática para Monócitos/Macrófagos-1 (MCP-1) e Fator de Necrose Tumoral- α

(TNF- α) na população chagásica, em estágios mais avançados da doença, em comparação ao grupo-controle. Os autores também observaram associação entre níveis de tais marcadores inflamatórios e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).¹⁴

Finalmente, cabe ressaltar que as características patológicas acima descritas são freqüentemente encontradas em indivíduos apresentando a cardiomiopatia chagásica crônica e conseqüente IC. Por outro lado, na atualidade, muito tem sido discutido sobre o aparecimento precoce de alterações fisiopatológicas, sobretudo autonômicas, em indivíduos chagásicos apresentando função ventricular sistólica esquerda preservada.^{15,16}

2.1.2 Aspectos fisiopatológicos

2.1.2.1 Disautonomia

Os primeiros relatos de acometimento do sistema nervoso autônomo em DC datam de 1922, mediante observações de Carlos Chagas e do cardiologista Eurico Vilela.¹⁷ Acredita-se que o sistema nervoso parassimpático seja o mais acometido,¹⁸ não se descartando, porém, o envolvimento do sistema nervoso simpático. Contudo, considera-se que, quando ocorra, seja em menor grau.¹⁸

O mecanismo exato de acometimento do sistema nervoso autônomo na DC permanece controverso. A teoria de Fritz Köberle parece não responder a todos os aspectos fisiopatológicos, apesar de ser uma das pioneiras na descrição da

disautonomia parassimpática.¹⁹ Postula-se que a destruição neuronal possa estar associada à inflamação provocada, direta ou indiretamente, pelo *Trypanosoma cruzi*, sendo, inclusive, tema de discussão sobre em quais fases estaria presente: somente na fase aguda, como proposto por Köberle, ou se existindo também em outros estágios da patologia.²⁰

Extrapolando tal discussão, na atualidade, acredita-se que a disautonomia presente no chagásico decorra, em parte, da degeneração e destruição das terminações colinérgicas, mediadas por processo imune e/ou inflamatório.²¹ Além disso, estudos descrevem a possibilidade de que anticorpos possam funcionar como agonistas de receptores de neurotransmissores, induzindo dessensibilização destes e, conseqüentemente, podendo resultar em bloqueio da ação neurotransmissora.²² Reforçando tal teoria, a literatura tem demonstrado associação entre o nível de anticorpos antimuscarínicos e indicadores de ação vagal. Ribeiro *et al.* (2007) avaliaram 75 chagásicos e 14 controles saudáveis, encontrando relação inversa entre função vagal – avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) – e o nível de anticorpos antimuscarínicos.²³

É importante ressaltar que a disautonomia ocupa lugar de destaque, uma vez que se acredita que possa estar relacionada ao surgimento de arritmias malignas e, conseqüentemente, à morte súbita em diferentes populações de pacientes.²⁴

Clinicamente, a função autonômica pode ser avaliada de diversas maneiras. Destacam-se VFC, estresse ortostático e manobra de Valsalva, entre outras.^{25,26} No presente estudos será abordada, especificamente, a VFC.

2.1.2.2 Variabilidade da frequência cardíaca

Sabe-se que os intervalos R-R obtidos por intermédio do registro eletrocardiográfico não são fixos e podem modificar-se, mesmo em condições fisiológicas, em resposta a estímulos diversos, como exercício, estresse mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas. Além disso, acredita-se que grande parte dessa “variabilidade” encontrada na frequência cardíaca seja decorrente da atuação do sistema nervoso autônomo.²⁷

Reflexos simpáticos e parassimpáticos atuando sobre o coração produzem modificações constantes dos ciclos R-R do eletrocardiograma, expressão dos efeitos modulatórios autonômicos sobre o ritmo cardíaco.²⁸ Através de vias aferentes medulares e vagais, a informação atinge o sistema nervoso central (núcleo do trato solitário), sendo modulada e voltando através de fibras eferentes vagais rápidas e eferentes simpáticas lentas. O resultado dessas influências autonômicas traduz-se na variabilidade batimento a batimento da frequência cardíaca.²⁹

Dessa forma, a análise da VFC representa instrumento quantitativo e não invasivo de avaliação da atividade autonômica. Considera-se que o sistema parassimpático constitui o maior responsável pela variabilidade dos ciclos R-R normais.³⁰

A VFC pode ser estudada em segmentos curtos, com o paciente em repouso ou em gravações de 24 horas, pelo Holter. Dois métodos são normalmente utilizados para definição da VFC: domínio do tempo e frequência.

2.1.2.2.1 Domínio do tempo

No domínio do tempo, utilizam-se índices extraídos, por métodos estatísticos, das variações temporais dos ciclos ou dos percentuais de flutuação observados em ciclos subjacentes.³⁰

Podem-se citar como índices no domínio do tempo, baseados na medida dos intervalos R-R individuais:²⁷

- SDNN: desvio-padrão de todos os ciclos R-R mensurados durante o registro (ms);
- SDANN: desvio-padrão da média de todos os segmentos de cinco minutos avaliados durante o registro (ms);
- SDNNindex: média do desvio-padrão de todos os segmentos de cinco minutos determinados no registro (ms).

Além disso, comparando-se dois intervalos R-R adjacentes consideram-se dois índices principais:²⁷

- rMSSD: raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças entre ciclos adjacentes durante o registro (ms);
- pNN50: percentual de variação > 50 ms entre os ciclos normais sucessivos durante o registro (%).

Postula-se que os índices rMSSD e o pNN50 expressem predominantemente o tônus vagal.^{27,30} Tal afirmação baseia-se no fato de a resposta parassimpática ser rápida e de curta duração e, dessa forma, índices baseados na comparação entre a

duração de dois ciclos adjacentes seriam mais sensíveis a essa influência.²⁷

2.1.2.2.2 Domínio de frequência

A variação batimento a batimento obtida pelo intervalo R-R pode ser analisada ainda em função das frequências que compõem essa variabilidade.²⁹ Para isso são utilizados métodos matemáticos complexos, como algoritmos auto-regressivos e transformação rápida de Fourier, sendo este o mais utilizado na atualidade. De forma geral, a partir do eletrocardiograma, é calculado o intervalo R-R, batimento a batimento, e determinada a FC instantânea em função do tempo de aquisição, o qual é posteriormente transformado para o domínio da frequência.²⁹

De acordo com a Força Tarefa da Sociedade Européia e da Sociedade Norte-Americana, o domínio de frequência poderá ser assim distribuído:

- Componente de Frequência Utrabaixa (ULF), abrangendo respostas menores que 0,003 Hz;
- Componente de Muito Baixa Frequência (VLF), abrangendo as respostas de frequência entre 0,003 e 0,04 Hz.
- Componente de Baixa Frequência (LF), englobando respostas entre 0,04 e 0,15 Hz – representa atividade simpática modulada pela parassimpática.
- Componente de Alta Frequência (HF), que abrange respostas entre 0,15 e 0,40 Hz – representando modulação vagal.
- Relação entre LF/HF, que expressa o balanço autonômico simpatovagal.
- Energia Total do Espectro (ETE), que define a variação espectral observada durante o período de registro.³⁰

Em relação especificamente à HF, a atividade vagal é o seu maior contribuinte. Por outro lado, controvérsias existem a respeito do componente LF. Alguns estudos sugerem que o componente LF, expresso em unidades normalizadas, seja um marcador quantitativo da modulação simpática. Já outros estudos observaram que LF reflete tanto a atividade simpática quanto a vagal.³⁰

2.1.2.2.3 Aplicabilidade da VFC

A VFC constitui método simples e não invasivo de avaliação da modulação do sistema nervoso autônomo sobre o coração. Além disso, considera-se que baixos valores da VFC possam estar relacionados com pior prognóstico na doença coronariana e na IC congestiva.³⁰

Especificamente no que diz respeito à DC, embora ainda existam controvérsias, evidências na literatura apontam para uma possível associação entre a disfunção autonômica existente em indivíduos com DC e morte súbita.³¹ Acredita-se que tais episódios possam estar associados ao aparecimento de arritmias complexas e sustentadas.³²

2.1.2.2.4 Fatores que podem influenciar a VFC

Algumas condições podem influenciar as medidas de VFC. Podem-se citar, dentro desse contexto, a idade,³³ o uso de determinados medicamentos, condições patológicas e o treinamento físico.³⁰

No que se refere ao treinamento físico, acredita-se que o exercício físico regular possa modificar a atuação do sistema nervoso autônomo no coração, e que tal alteração seja captada pelos índices de VFC.^{34,35} Iellamo *et al.* (2000), estudando indivíduos com doença arterial coronariana, observaram que o treinamento físico aumentou a VFC da população avaliada.³⁶ Recentemente, Sandercock *et al.* (2007) observaram melhora dos índices vagais após oito semanas de treinamento aeróbico avaliando indivíduos pós-Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).³⁷ Dessa forma, postula-se que haja associação entre prática regular de exercícios físicos e índices de VFC, especialmente em indivíduos coronariopatas.

Além do treinamento físico convencional, existem indagações relativas à influência da atividade física habitual nos índices autonômicos. Ilustrando tal aspecto, Buchheit *et al.* (2004) avaliaram a associação entre a atividade física habitual e o comportamento autonômico em população hígida. Para tanto, foi utilizado um acelerômetro que registrava a atividade do indivíduo e um questionário de avaliação de atividades esportivas. Os resultados encontrados pelos autores indicaram uma relação entre atividade física habitual e maior índice de função vagal, ou seja, maior ação parassimpática.³⁸

Extrapolando-se tais achados, acredita-se que possa haver associação entre capacidade, desempenho funcional e VFC. Contudo, tal aspecto permanece sem resposta conclusiva, até o momento, sobretudo, em indivíduos com DC.

2.1.2.3 Peptídeo Natriurético do Tipo B

A família dos peptídeos natriuréticos consiste em pelo menos três peptídeos com características similares: peptídeo atrial natriurético (ANP), peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e peptídeo natriurético do tipo C (CNP). Em relação ao CNP, considera-se que seja produzido, principalmente, pelas células endoteliais, e que sua função esteja relacionada à regulação do tônus vascular. No que se refere ao ANP, acredita-se que seja sintetizado pelos átrios e liberados em resposta à distensão atrial. Esse peptídeo representa importante papel na homeostasia de sódio e água, estando diretamente envolvido com a função cardiovascular. Já o BNP é sintetizado primariamente pelos ventrículos,³⁹ e o estímulo principal para sua liberação associa-se à expansão ventricular e à sobrecarga de pressão.⁴⁰ Apresenta função natriurética, diurética e vasodilatadora.⁴¹

Considera-se que os níveis séricos de ANP e BNP estejam aumentados na presença de diferentes patologias cardíacas. Porém, os valores de BNP apresentam maiores associações com gravidade, sobretudo, nos casos de IC congestiva. Dessa forma, constitui importante marcador diagnóstico e prognóstico nessa população de pacientes.⁴² Além disso, a literatura demonstra associação desse peptídeo com disfunção ventricular esquerda sistólica⁴³ e diastólica.⁴⁴

No que se refere à atividade de BNP em pacientes com DC, acredita-se que o peptídeo encontra-se aumentado na forma crônica cardíaca dessa população de pacientes, podendo, inclusive, se associar a pior prognóstico.⁴⁵ Adicionalmente, sugere-se que a concentração de BNP poderia detectar disfunção ventricular

esquerda na população com DC.⁴⁶ Ribeiro *et al.* (2002) observaram associação significativa entre concentrações plasmáticas de BNP e piora da função ventricular esquerda em indivíduos chagásicos. Além disso, concluíram que, entre os indivíduos com eletrocardiograma e/ou RX de tórax anormal, concentrações de BNP maiores ou iguais a 60,7 pmol/L poderiam prever disfunção ventricular esquerda, com sensibilidade de 80% e especificidade de 97%.⁴⁶

Do ponto de vista funcional, os níveis de BNP, além de se correlacionarem com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), estariam associados com classe funcional, avaliada de acordo com a classificação proposta pela New York Heart Association (NYHA).⁴³

Em indivíduos apresentando IC não decorrentes de DC, os níveis de BNP associam-se significativamente com capacidade de exercício.^{47,48} Contudo, tal afirmação necessita ser investigada na população chagásica.

2.1.2.4 Marcadores Inflamatórios

Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias são encontrados na corrente sanguínea e no músculo cardíaco de pacientes com IC de diferentes etiologias,⁴⁹ incluindo a DC.¹⁴ Tais achados correlacionam-se com a gravidade da patologia, estando associado ao desenvolvimento de disfunção endotelial,^{50,51} estresse oxidativo,⁴⁹ apoptose muscular miocárdica⁵² e da musculatura periférica.⁴⁹

Citocinas são peptídios ou glicopeptídeos secretados pelas células do hospedeiro,

que influenciam o comportamento de outras células (ação parácrina) ou de células que as produziram (ação autócrina). Agem especialmente a curta distância. Contudo podem, por meio da circulação, atingir sítios distantes mediando efeitos sistêmicos.⁵³

A maioria das citocinas pode ser produzida por vários tipos celulares, embora um em particular possa constituir a principal fonte de determinada citocina. De forma geral, os monócitos/macrófagos e os linfócitos T, e em especial as células T auxiliares (T_H, T – helper), constituem as principais fontes de produção de citocinas.⁵³

Em relação à classificação, destacam-se: interleucinas, interferons, TNF- α , fatores de estimulação de colônias e quimiocinas.⁵³ No presente estudo serão discutidas, especialmente, a participação das quimiocinas no processo fisiopatológico da DC e a sua relação com a capacidade funcional.

2.1.2.4.1 Quimiocinas

Quimiocinas são potentes moduladores imunes e pró-inflamatórios.⁵⁴ Constituem um grupo de pequenas citocinas que são quimiotáticas para leucócitos, recrutando-os para locais de infecção e, assim, promovendo o processo da inflamação.^{51,53}

No presente estudo será abordado, especificamente, um tipo de quimiocina, a MCP-1. Trata-se de um membro da família da quimiocina CC, potente fator quimiotático para monócitos.⁵⁵ Do ponto de vista fisiopatológico, existem indícios de que a

produção aumentada de MCP-1 tenha função essencial nas lesões inflamatórias cardíacas. Além disso, coloca-se a hipótese de que tal citocina possa se relacionar à disfunção endotelial.⁵⁶ Especificamente, o aumento da secreção de MCP-1 determina infiltração de monócitos nas paredes das artérias, além de resultar na geração de espécies reativas de oxigênio, estando associado a processo aterosclerótico⁵⁷ e aumento da apoptose miocárdica observada em pacientes com IC.⁵⁸

Levando-se em consideração os aspectos apresentados, a ocorrência de disfunção endotelial e muscular associada a alterações dos níveis séricos de citocinas poderia resultar em piora na capacidade de exercício e, em parte, explicar a limitação funcional apresentada por pacientes com IC. Acredita-se que o indivíduo possa entrar num círculo vicioso de descondicionamento-inatividade-descondicionamento, exacerbado pelo processo inflamatório presente.⁵⁹

Por outro lado, o exercício físico ocupa papel de destaque. A literatura apresenta evidências no sentido de que o treinamento físico auxiliaria na condição do indivíduo, melhorando seu metabolismo oxidativo muscular⁶⁰, função endotelial⁶¹ e capacidade cardiorrespiratória.⁵¹ Tais melhorias estariam associadas à redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias.⁵¹

Dessa forma, sugere-se uma associação entre nível de marcadores inflamatórios e aspectos relativos a funcionalidade em pacientes com IC decorrentes de diferentes causas. Contudo, até o momento, tal fenômeno não foi avaliado em indivíduos com DC.

2.2 Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde

A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) foi proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com o objetivo de proporcionar linguagem padronizada, assim como estrutura de trabalho para a descrição de saúde e fatores relacionados à funcionalidade. Pode ser definida sob dois componentes principais: 1) estrutura e função e 2) atividade e participação. É importante ressaltar ainda que a CIF considera como potenciais elementos impactantes na saúde do indivíduo os fatores ambientais e pessoais que possam interagir com os aspectos acima descritos.⁶²

Propõe-se que a Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10) e a CIF sejam complementares, ou seja, a informação diagnóstica acrescida da funcionalidade poderia fornecer um quadro amplo e completo do indivíduo.⁶³ Tal aspecto torna-se de suma importância, especialmente quando se observa que pessoas com a mesma patologia podem apresentar diferentes níveis de funcionalidade.⁶²

Portanto, a CIF propõe um novo paradigma para trabalhar a deficiência e incapacidades, considerando que tais aspectos não são apenas conseqüências das condições de saúde/doença, mas também determinados pelo contexto do meio ambiente, social, diferenças culturais e atitudes ante as limitações.⁶³

2.2.1 Análise dos Componentes da CIF

O componente “estrutura e função” engloba análise anátomo-fisiológica de condições apresentadas pelo indivíduo. Já “atividade e participação” aborda aspectos de funcionalidade, tanto na perspectiva individual quanto social. Os domínios desse segundo componente são determinados, essencialmente, por dois constructos: desempenho e capacidade.⁶²

Capacidade descreve a aptidão de um indivíduo para executar uma tarefa ou ação. Dentro do contexto da CIF esse aspecto visa indicar o nível máximo provável de atividade que o indivíduo possa atingir num dado momento. Para avaliação da capacidade plena do indivíduo, é necessário ter um ambiente “padronizado” para neutralizar possíveis impactos sobre a condição do indivíduo. Um ambiente “padrão” poderia ser: a) ambiente real de teste; b) local onde se presume haver impacto uniforme; ou c) ambiente com parâmetros definidos com base em pesquisa científica. Por outro lado, o desempenho descreve o que o indivíduo faz no seu ambiente de vida real, incluindo o contexto geral social.⁶²

Cabe ressaltar que a definição e interpretação do termo capacidade funcional pode variar, de acordo com o contexto utilizado. Como exemplo pode-se citar o uso de tal terminologia em testes ergométricos, estando associada com a potência cardiorrespiratória e consumo de oxigênio atingido na prova de esforço. No presente estudo, optou-se por considerar a CIF como marco teórico, sendo dessa forma, a definição e avaliação da capacidade funcional baseadas em tal referência.

Assim, no estudo aqui apresentado, serão abordadas possíveis associações entre aspectos neuro-humorais, autonômicos e imunoinflamatórios, presentes na DC, e o componente “atividade e participação”. Especificamente, será abordada uma forma de avaliação relativa à capacidade e outra referente ao desempenho funcional, o “Teste de Caminhada de Seis Minutos” (TC6’) e o “Questionário Internacional de Atividade Física” (IPAQ), respectivamente. É importante dizer que o IPAQ pode ser analisado ainda, sob a perspectiva do nível de atividade física.

2.3 Teste de caminhada de seis minutos

Os testes de caminhada são empregados na prática clínica desde a década de 60.⁶⁴ Inicialmente, o principal teste descrito na literatura foi o de caminhada de 12 minutos, utilizado para avaliação de pessoas saudáveis.⁶⁵ Posteriormente, em 1976, McGavin *et al.* apresentaram o teste de caminhada de 12 minutos como método avaliativo da capacidade funcional de pneumopatas crônicos.⁶⁶ Contudo, a duração do procedimento, especialmente durante a avaliação de pacientes debilitados, constituía fator limitante, podendo levá-los à exaustão.⁶⁷ Por esse motivo, começou-se a considerar testes de caminhada de menor duração. Dentro desse contexto, Butland *et al.* (1982) correlacionaram três diferentes durações de testes de caminhada: dois, seis e 12 minutos. Os resultados apresentados demonstraram alta correlação entre as durações de seis e 12 minutos.⁶⁷ A partir daí, o TC6’ fortaleceu-se como método de avaliação da capacidade cardiorrespiratória de indivíduos com pneumopatias crônicas.

Estudos posteriores avaliaram a sua utilização em cardiopatas crônicos, como

pacientes com IC congestiva.^{68, 69, 70} Recentemente, Sousa *et al.* (2008) analisaram a aplicabilidade e segurança do TC6' na avaliação de pacientes com marcapasso cardíaco definitivo. Os resultados encontrados sugerem que o instrumento poderia constituir metodologia adicional de avaliação da capacidade funcional submáxima dessa população.⁷¹ O TC6' tem sido utilizado também como método de avaliação em outras patologias, como, por exemplo, durante o acompanhamento de pacientes com fibromialgia.⁷² Além disso, pode constituir-se em instrumento auxiliar na avaliação de intervenções terapêuticas.^{73, 74, 75}

Trata-se de um instrumento válido e confiável, amplamente descrito na literatura.^{68,76,77,78,79,80,81,82} Hamilton e Haennel (2000) analisaram tais características do teste avaliando 94 voluntários acompanhados em um centro de reabilitação cardíaca (fases II e III). Observou-se associação significativa entre a distância caminhada durante o TC6' e resultados do teste de esforço máximo ($r = 0,687$, $p < 0,001$), atestando, dessa forma, sua validade. Adicionalmente, mostrou-se um instrumento confiável, apresentando coeficiente de correlação intraclassa (ICC) igual a 0,97.⁸³

A distância percorrida durante o teste pode apresentar, ainda, significado prognóstico em pacientes com cardiopatias^{70, 84, 85, 86} e pneumopatias crônicas.⁸⁷ Um estudo realizado por Cahalin *et al.* (1996), avaliando, por meio de análise longitudinal, 45 pacientes com IC grave, encontrou relação entre a distância caminhada e a sobrevida dos pacientes. Distância inferior a 300 metros, percorrida durante o teste, correlacionou-se com alta probabilidade de óbito e/ou hospitalização.⁸⁵

O TC6' constitui prova de avaliação do condicionamento cardiorrespiratório, em geral de intensidade submáxima, podendo, dessa forma, melhor refletir atividades da vida diária dos pacientes.^{80,88} Ao final do teste, pode-se aferir a distância caminhada em seis minutos, avaliando globalmente o funcionamento dos sistemas cardiovascular, pulmonar, vascular periférico e locomotor. O teste, contudo, não apresenta informações específicas de cada sistema em particular.⁷⁶

Além dessas características, o TC6' apresenta bom índice de aceitação pelos pacientes. Zugck *et al.* (2000) utilizaram-no para avaliar a capacidade funcional de pacientes com cardiomiopatia dilatada. Foram avaliados 113 voluntários (idade 54 ± 12 anos). Os autores relataram que o teste foi bem-aceito pelos participantes, independentemente de faixa etária e sexo.⁷⁰ Outro ponto importante a ser ressaltado é que o índice de complicações relacionado à aplicação do TC6' é baixo, normalmente não se correlacionando com eventos graves.^{70, 84, 89}

No que se refere à utilização do TC6' durante avaliação de pacientes com DC, a literatura apresenta poucos estudos utilizando tal metodologia.^{90, 91} Além disso, até o momento, nenhum estudo foi construído com o intuito de se avaliar possíveis associações entre fatores fisiopatológicos e resultados alcançados durante a realização do TC6', nessa população de pacientes.

2.4 Questionário Internacional de Atividade Física

A atividade realizada por um indivíduo, sobretudo a chamada atividade física de vida diária⁹² pode ser avaliada por diferentes formas, podendo ser utilizados

instrumentos objetivos (como pedômetros, acelerômetros, etc).^{93, 94} ou subjetivos (questionários e diários).⁹² A avaliação por meio de medidas objetivas, teoricamente seria mais fidedigna, por apresentar independência de ação e relato do avaliado. Contudo, normalmente é necessário monitoramento do avaliado por mais de um dia.⁹⁵ Por outro lado, o uso de questionários parece favorável, uma vez que exclui a necessidade de uso de equipamentos e pode ser utilizado de forma pontual, numa única ocasião. No entanto, para maior fidedignidade, é necessário entendimento razoável das perguntas e sinceridade nas respostas.⁹²

De forma geral, pesando-se os prós e contras das duas metodologias, o ideal seria associá-las (subjetiva e objetiva) e alcançar avaliação mais precisa do indivíduo. Porém, nem sempre tal associação pode ser realizada.

No presente estudo, a utilização de forma objetiva de avaliação não foi possível, em virtude de grande parte da população não residir na localidade de realização da pesquisa. Dessa forma, optou-se por trabalhar com questionários de avaliação do nível de atividade física. Decidiu-se utilizar o IPAQ, por ser um instrumento simples, de fácil entendimento e aplicação. Cabe ressaltar que, até o momento, especificamente na população chagásica, nenhum instrumento de avaliação do nível de atividade física foi relatado na literatura.

O IPAQ foi proposto pela OMS, em 1998, na tentativa de elaboração de um instrumento válido, reproduzível e padronizado que pudesse avaliar o nível de atividade física da população mundial.⁹⁶ Para tanto, foram desenvolvidos estudos de validação em doze países, incluindo o Brasil.

O instrumento possui duas versões principais: longa e curta. No presente estudo será utilizada a versão curta – que é composta de três aspectos distintos: caminhada, atividade moderada e atividade vigorosa. Ao final das perguntas, o avaliado pode ser classificado como: sedentário, irregularmente ativo, ativo ou muito ativo.⁹⁷

No que diz respeito à validação no Brasil, Matsudo *et al.* (2001) concluíram que o instrumento apresenta coeficientes de validade (0,46 – na versão longa e 0,75 – na versão curta) e reprodutibilidade ($\rho = 0,69 - 0,71$; $p < 0,01$) similares aos de outros instrumentos, com a vantagem de sua forma curta ser prática e rápida.⁹⁸

Posteriormente, outros estudos basearam-se no IPAQ para avaliação de diferentes populações. Hallal *et al.* (2005) utilizaram a versão curta, na determinação do nível de atividade física apresentado por pessoas de duas regiões do Brasil: São Paulo e Rio Grande do Sul.⁹⁹ Também Benedetti *et al.* (2004) validaram a utilização do IPAQ em população idosa brasileira, alcançando bom nível de reprodutibilidade e nível moderado de validade concorrente.¹⁰⁰

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar possíveis associações entre fatores fisiopatológicos e nível de atividade apresentada por indivíduos com doença de Chagas.

3.1 Objetivos específicos

- 1) Avaliar possível associação entre FEVE, BNP, MCP-1 e capacidade funcional, operacionalizada pela distância percorrida durante o Teste de Caminhada de Seis Minutos, em indivíduos com doença de Chagas.
- 2) Investigar a existência de correlação entre a disautonomia, avaliada pela VFC, e o desempenho funcional, por meio da aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física, em indivíduos com doença de Chagas.

4 PARTICIPANTES E MÉTODOS

Esta tese abordará dois estudos distintos, desenvolvidos durante o período de doutoramento:

1) “Teste de caminhada de seis minutos na cardiomiopatia chagásica.”

Publicado no periódico “International Journal of Cardiology”.

Referência completa: SOUSA, L. A. P. *et al.* Six-minute walk test in chagas cardiomyopathy. **Int J Cardiol.** Amsterdam, v. 125, n. 1, p. 139-141, mar. 2008.

VERSÃO ORIGINAL: APÊNDICE A.

2) “A doença de Chagas altera a relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e nível de atividade física diária.”

Referência completa: SOUSA, L. A. P. *et al.* Chagas disease alters the relationship between heart rate variability and daily physical activity. **Int J Cardiol.** Amsterdam, *no prelo*, 2008.

VERSÃO ORIGINAL: APÊNDICE B.

A seguir serão abordadas as características dos participantes e métodos utilizados durante os dois estudos. Os estudos serão apresentados na íntegra no item resultados (em Português e na formatação exigida pelo periódico). Cabe ressaltar que para elucidação dos resultados e discussão será padronizada a nomenclatura relativa aos estudos em: Estudo 1 e Estudo 2, como descrito acima.

4.1 Estudo 1 – “Teste de caminhada de seis minutos na cardiomiopatia chagásica”

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO A). Todos os pacientes inicialmente foram informados sobre os procedimentos do estudo e somente participaram das atividades após esclarecimento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

A população de estudo foi constituída por 38 pacientes com cardiomiopatia chagásica, atendidos regularmente no ambulatório do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP).

Este estudo fez parte de um estudo maior, estando o cálculo do tamanho da amostra associado à pergunta inicial desse trabalho. Posteriormente, considerando-se a necessidade de reconhecer uma correlação de pelo menos 0,5, com nível de significância de 0,05 e poder de teste de 90%, verificou-se que a amostra necessária seria de 37 indivíduos, confirmando a adequação do tamanho da amostra no presente estudo.

No que se refere às medicações em uso, durante a coleta das variáveis aqui apresentadas, todos os participantes estavam em uso de Inibidores da enzima conversora de angiotensina e espirinolactona, em dose otimizada. Além disso, foi relatado o uso de: furosemida (nove indivíduos), digoxina (nove indivíduos), amiodarona (19 participantes) e warfarina (seis participantes).

Os critérios de inclusão foram: duas ou mais sorologias positivas para *T. cruzi* (imunofluorescência indireta, ELISA, ou hemaglutinação indireta) e cardiomiopatia, considerada presente quando pelo menos três dos seguintes critérios fossem preenchidos: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) maior que 55 mm, DDVE/área de superfície corpórea (ASC) maior que $2,7\text{cm/m}^2$, FEVE menor que 55% (método de Simpson), evidências ecocardiográficas de disfunção sistólica global ou segmentar e/ou intervalo QRS maior que 120ms.¹⁰¹ Por outro lado, constituíram critérios de exclusão: gravidez, uso de betabloqueador, diabetes *mellitus*, disfunção tireoidiana, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, patologias renais, hipertensão arterial sistêmica, disfunção músculo-esquelética e/ou neurológica.

4.1.1 Teste de Caminhada de Seis Minutos

Antes da realização do teste, os participantes permaneceram em repouso por no mínimo 10 minutos e, durante esse tempo, foram coletados seus dados pessoais, além de ministradas as orientações necessárias. Foram analisadas, ainda, as possíveis contra-indicações para a realização do procedimento.

Os voluntários foram orientados quanto ao objetivo do teste, mensurações a serem realizadas, além de familiarização com os equipamentos. Caso o participante apresentasse, durante a coleta inicial dos dados, frequência cardíaca de repouso maior que 120 bpm, ele não realizaria o procedimento.¹⁰²

Os participantes foram submetidos a dois testes com intervalo de 20 minutos entre

eles para descanso.⁸¹ A realização de duas avaliações pelo TC6´ objetivou eliminar o efeito aprendido do procedimento. Além disso, caso fosse encontrada diferença superior a 10% da distância percorrida entre o primeiro e o segundo teste, seria realizado uma terceira avaliação.⁸¹ Os voluntários foram orientados a andar na maior velocidade, num corredor de 34 metros. Frases de encorajamento como “Ótimo, você está indo muito bem” foram ditas a eles no segundo e no quarto minutos. O tempo foi monitorado mediante cronômetro Technos (Manaus, Amazonas, Brasil).

Em caso de dor precordial, dispnéia desproporcional ao esforço, sudorese excessiva, palidez ou indisposição durante a realização do teste, este seria interrompido imediatamente.¹⁰²

Foram coletados os seguintes dados durante cada teste:

- pressão arterial sistêmica (sistólica e diastólica) no início e final de cada teste utilizando esfigmomanômetro aneróide BD® (Juiz de Fora, MG, Brasil) e estetoscópio *Littmann Cardiology II* ® (St. Paul, MN, U.S.A.), sempre aferida na artéria braquial do membro superior direito e em ortostatismo; a pressão arterial foi estabelecida associando-se os métodos palpatório e auscultatório. Foram considerados os sons da I fase dos sons de Korotkoff (aparecimento dos primeiros sons) como parâmetro de medida para a pressão sistólica; para a pressão diastólica considerou-se a V fase dos sons (desaparecimento dos sons);¹⁰³
- FC: a frequência cardíaca foi acompanhada através do cardiofreqüencímetro

Polar A1® (Curitiba, PR, Brasil);

- Oximetria de pulso, sendo utilizado o equipamento Nonin Onyx® 9500 (Plymouth, MN, U.S.A);
- Escala de percepção subjetiva de esforço – Borg.

As medidas dos dados acima descritos não constituíram variáveis de interesse do estudo, sendo utilizadas, sobretudo, com objetivo de segurança e monitorização.

4.1.2 Ecocardiograma

Todos os avaliados foram submetidos a avaliação ecocardiográfica padrão por um mesmo avaliador treinado e mascarado em relação ao quadro clínico do indivíduo. Utilizou-se equipamento Philips HDI 5000-ATL *echo machine* (Bothell, Washington, USA) considerando-se critérios estabelecidos pela *American Society of Echocardiography*.¹⁰⁴ O maior objetivo dessa avaliação no presente estudo foi a determinação da FEVE dos participantes. Para tal análise, foi utilizado o método de Simpson.

4.1.3 Avaliação dos níveis de citocinas plasmáticas e BNP

Amostras de sangue para análise de BNP foram armazenadas em tubos contendo inibidores de protease (EDTA e PMSF 10^{-5} mol/L; Pepstatina A, $0,5 \times 10^{-5}$ mol/L; *Sigma Chemical Co. St. Louis, MO, USA*). Após centrifugação a $1500 \times g$ por 15 min a 4°C , o plasma foi separado e armazenado a -80°C . A medida do BNP foi realizada usando-se kit de radioimunoensaio de alta sensibilidade (*Peninsula/Bachem*

Laboratories, San Carlos, CA, USA). As amostras para análise do nível de MCP-1 foram centrifugadas a 1600x g por 15 minutos a 0°C, e 500.000 UI/ml de aprotinina foi adicionada. Para quantificação, utilizou-se o método ELISA (*R&D Systems, Minneapolis, MN*). A coleta do sangue foi o procedimento inicial da coleta de dados e todas as medidas foram realizadas em duplicata.¹⁰¹

4.1.4 Análise estatística

Utilizou-se análise descritiva (média e desvio-padrão) para caracterizar a amostra em relação a sexo, idade, peso, altura e distância caminhada. A normalidade dos dados foi investigada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e, quando necessário, os dados sofreram transformação matemática para permitir análise subsequente. Para valores de MCP-1 e BNP (variáveis que não apresentaram distribuição normal), foram utilizados mediana e intervalo interquartilico. Correlações de Pearson e Spearman¹⁰⁵ foram realizadas para avaliar a associação entre distância caminhada no TC6' e níveis de MCP-1, BNP, FEVE e classe funcional (NYHA), considerando-se como significativo valor $p < 0,05$.

4.2 Estudo 2 - “A DC altera a relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e o nível de atividade física diária.”

Sessenta e dois pacientes com DC e dezesseis indivíduos hígidos foram avaliados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO B). Todos os participantes foram informados a respeito dos procedimentos da pesquisa e somente foram aceitos no protocolo do estudo após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

A população de estudo foi constituída por indivíduos com sorologia positiva para DC (20% apresentavam cardiopatia aparente), atendidos regularmente no ambulatório do CTR-DIP. Além disso, foi avaliado grupo controle constituído de 16 indivíduos hígidos. A amostra foi obtida de estudo de coorte de chagásicos seguidos desde 1998.

Como não foi feito cálculo amostral inicial, optou-se pela avaliação da potência do estudo, considerando-se o coeficiente de correlação entre os controles de 0,7 e de 0,1 entre os chagásicos, com erro alfa de 0,05. A potência calculada foi de 80%.

Para a formação do grupo de voluntários com DC, os critérios de inclusão previam: duas ou mais sorologias positivas para o *T. cruzi* (imunofluorescência indireta, ELISA, ou hemaglutinação indireta). Além disso, deveriam apresentar faixa etária entre 20 e 65 anos. Por outro lado, os participantes eram excluídos caso apresentassem: 1) gravidez, 2) tabagismo, 3) uso de marcapasso cardíaco, 4) história compatível com doença arterial coronariana, 5) diabetes *mellitus* ou

intolerância à glicose, 6) disfunção da tireóide, 7) doença pulmonar obstrutiva crônica, 8) asma, 9) doença renal, 10) hepatopatias, 11) distúrbios hidroeletrólíticos, 12) alcoolismo e 13) hipertensão arterial sistêmica. Os voluntários que apresentassem limitações ortopédicas e/ou neurológicas também foram excluídos do estudo. O grupo-controle foi constituído por população similar, no que diz respeito à idade, índice de massa corpórea (IMC) e sexo.

4.2.1 Ecocardiografia

Todos os avaliados foram submetidos a avaliação ecocardiográfica padrão por um mesmo avaliador treinado e mascarado em relação ao quadro clínico do indivíduo. Utilizou-se equipamento Philips HDI 5000-ATL *echo machine* (Bothell, Washington, USA) sendo adotados os critérios estabelecidos pela *American Society of Echocardiography*.¹⁰⁴ O principal objetivo dessa avaliação no presente estudo foi a determinação da FEVE do ventrículo esquerdo dos participantes. Para tal análise, foi utilizado o método de Simpson.

4.2.2 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Para determinar a VFC, utilizou-se a análise do sistema Holter, com registro de 24 horas. Utilizou-se equipamento portátil de três canais (*Dynamis, Cardios*, São Paulo, Brasil). A análise da VFC somente foi realizada quando, pelo menos, 18 horas de registro apresentaram-se de boa qualidade. Além disso, o trecho analisado deveria apresentar predominantemente ritmo sinusal. Os registros foram avaliados no *Burdick/DMI/Cardios Hospital Holter System* (*Spacelabs Burdick, Deerfield,*

Wisconsin / Cardios, São Paulo, Brasil) através de técnica semi-automática. Os seguintes índices de domínio do tempo foram calculados: SDNN, rMSSD e o pNN50. Além disso, a análise *espectral* da VFC foi computada através da Transformada Rápida de Fourier (*Burdick HRV software*) e foi expressa como potência total (0.01-1.00 Hz) e componentes de baixa frequência (0.04-0.15 Hz) (LF) e alta frequência (0.15-0.40 Hz) (HF).^{28,30} Na tentativa de minimizar a variabilidade das oscilações não estacionárias da VFC, a análise *espectral* foi calculada durante trecho noturno de 5 minutos do registro, no momento de menor frequência cardíaca.

4.2.3 Nível de atividade física

Empregou-se o IPAQ versão curta – 8 (ANEXO C) – para avaliar o nível de atividade habitual reportado. Depois de respondido o instrumento, os voluntários foram classificados em quatro categorias (ANEXO D): sedentários, irregularmente ativos, ativos ou muito ativos. As atividades foram computadas independentemente do contexto, mas somente foram válidas atividades com duração igual ou superior a 10 minutos.⁹⁸ O IPAQ foi aplicado em forma de entrevista, por um mesmo examinador. A reprodutibilidade do procedimento foi avaliada no início do estudo e mostrou ICC de 0,95.

4.2.4 Análise estatística

Variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão. Para avaliar a normalidade de distribuição dos dados, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov e, quando necessário, os dados sofreram transformação matemática para permitir

análise subsequente. Para análise de correlação entre as variáveis usou-se a correlação de Spearman ou Pearson, de acordo com distribuição das variáveis.¹⁰⁵ Objetivando a comparação da força dos índices de correlação de VFC e atividade física habitual entre os grupos controle e chagásicos, aplicou-se o método proposto por Kleinbaum *et al.*¹⁰⁶ Além disso, após a constatação da associação significativa entre intervalo RR e alguns dos índices estudados, utilizou-se análise de covariância (ANCOVA), quando necessário. Foi considerado como significativo $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Estudo 1

TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA

Lidiane de Sousa, PT, MSc,^{1,2,3,4}

Fernando Antônio Botoni, MD, MSc,^{3, 4}

Raquel Britto, PT, ScD,¹

Manoel Otávio da Costa Rocha, MD, ScD,⁴

Antonio Lúcio Teixeira Jr, MD, ScD,⁴

Mauro Martins Teixeira, MD, ScD,⁵

Adelina M. Reis, MD, ScD,⁶

Bráulio Muzzi R. Oliveira, MD, MSc,⁴

Antonio L Ribeiro, MD, PhD.^{3,4}

Palavras-chave: *Chagas disease, inflammation, 6-minute walk test.*

¹ Laboratório de Avaliação e Pesquisa em Desempenho Cardiorrespiratório, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Serviço de Cardiologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁵ Departamento de Bioquímica e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁶ Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

ABSTRACT

We studied systematically, for the first time, the utility of the six-minute walk test (6MWT) in Chagas disease. The walked distance at 6MWT correlated negatively with the increased circulating levels of monocyte chemoattractant protein (MCP-1, $r = -0.358$, $p = 0.04$) and natriuretic peptide type B (BNP, $r = -0.349$, $p = 0.04$), as well as positively with ejection fraction deterioration ($r = 0.451$, $p = 0.004$), indicating that the submaximal functional capacity of chagasic patients is related to the severity of the cardiopathy. 6MWT may constitute an auxiliary tool in the evaluation of the clinical status of Chagas disease patients.

RESUMO

Estudamos sistematicamente, pela primeira vez, a utilidade do Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6) na Doença de Chagas (DC). A distância caminhada durante o TC6 correlacionou-se negativamente com o aumento dos níveis plasmáticos de Proteína Quimiotática de Monócitos/Macrófagos – 1 (MCP-1) ($r = -0,358$, $p = 0,04$) e Peptídeo natriurético do tipo B (BNP) ($r = -0,349$, $p = 0,04$), bem como positivamente com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ($r = 0,451$, $p = 0,004$), indicando que a capacidade funcional submáxima de pacientes chagásicos se associa com a gravidade da cardiopatia. Dessa forma, o TC6 pode constituir instrumento auxiliar de avaliação do indivíduo com DC.

A doença de Chagas (DC) é uma patologia de elevado poder letal que afeta aproximadamente 20 milhões de pessoas nas Américas.¹ Disfunção ventricular esquerda, bloqueios átrio e intraventriculares e arritmias ventriculares são aos acometimentos maiores da cardiomiopatia chagásica, uma doença complexa e com fisiopatologia ainda não completamente conhecida. Em estudos prévios, demonstrou-se que a disfunção ventricular esquerda, nessa patologia, correlaciona-se com marcadores de atividade neuro-humoral, como os níveis de BNP ² e atividade inflamatória, como MCP-1, uma quimiocina da família C-C, especificamente CCL-2.³

O valor e o significado do Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6') durante avaliação de pacientes com DC necessitam ser estabelecidos. Dessa forma, foi avaliada a utilidade do TC6' em DC, estudando sua correlação com marcadores hemodinâmicos, humorais e inflamatórios de gravidade da cardiopatia.

Este estudo transversal foi conduzido na Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil, e submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa institucional. Os critérios de inclusão foram a presença de duas ou mais sorologias positivas para *T. cruzi* e cardiomiopatia. Considerou-se presença de cardiomiopatia quando pelo menos três dos seguintes critérios foram preenchidos: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo > 55 mm, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo/área de superfície corpórea > 2,7 cm/m², FEVE < 55% (método Simpson), evidências ecocardiográficas de anormalidade difusa ou segmentar de movimentação da parede cardíaca e/ou intervalo QRS superior a 120ms. Critérios de exclusão foram: gravidez, uso de betabloqueadores, presença de outras

patologias cardiovasculares e/ou sistêmicas.

O TC6' foi realizado de acordo com padrões internacionais.^{4,5} A avaliação ecocardiográfica foi realizada por um mesmo profissional experiente, utilizando-se critérios estabelecidos pela *American Society of Echocardiography*.⁶ Análises das amostras de BNP foram armazenadas em tubos resfriados contendo inibidores de proteases, usando procedimento-padrão. Para detecção do MCP-1 no plasma, amostras foram diluídas (1:3) em tubos apropriados para determinação por ELISA³

Foi realizada análise descritiva dos dados (média e desvio-padrão) para caracterização da amostra. Para análise do MCP-1 e BNP (variáveis que não apresentaram distribuição normal) utilizou-se mediana e intervalo interquartilico. Quando necessário, transformação matemática dos dados foi realizada para permitir análise subsequente. Correlações de Pearson e Spearman foram utilizadas, quando apropriado, para avaliar a associação entre distância caminhada no TC6' e níveis de MCP-1, BNP, FEVE e classe funcional (NYHA). Foi considerado como significativo $p < 0,05$.

Foram avaliados 38 pacientes com cardiomiopatia chagásica e dilatação ventricular esquerda (26 homens e 12 mulheres). De acordo com a NYHA, 25 pacientes estavam em classe funcional I, nove em classe II e quatro em classe III. A média de FEVE foi de $45 \pm 14\%$. A TAB. 1 demonstra o comportamento das variáveis estudadas.

TABELA 1

Características da amostra, distância caminhada, MCP-1 e BNP de 38 pacientes com cardiomiopatia chagásica

Idade (anos)	48 ± 10 #
Altura (cm)	164 ± 8,3 #
Peso (Kg)	62 ± 12,2 #
Distância caminhada (m)	504 ± 64 #
MCP-1 (pg/ml)	86,2 (56,3-119,2)*
BNP (pg/ml)	33,9 (18,7-164,7)*

MCP-1 – proteína *monocyte chemoattractant protein-1*;

BNP – Peptídeo natriurético do tipo B;

* Mediana e intervalo interquartilico;

Média ± desvio padrão.

Em relação às associações estudadas, a distância caminhada durante o TC6' correlacionou-se inversamente com valores de MCP-1 ($r = -0,358$; $p = 0,04$) (FIG. 1A) e com níveis de BNP ($r = -0,349$; $p = 0,04$) (figura 1B). Além disso, a FEVE correlacionou-se com distância caminhada durante o TC6' ($r = 0,451$; $p = 0,004$) (FIG. 1C). Em relação à correlação entre classe funcional e distância caminhada durante o TC6', não foi observada associação significativa ($r = -0,130$; $p = 0,435$).

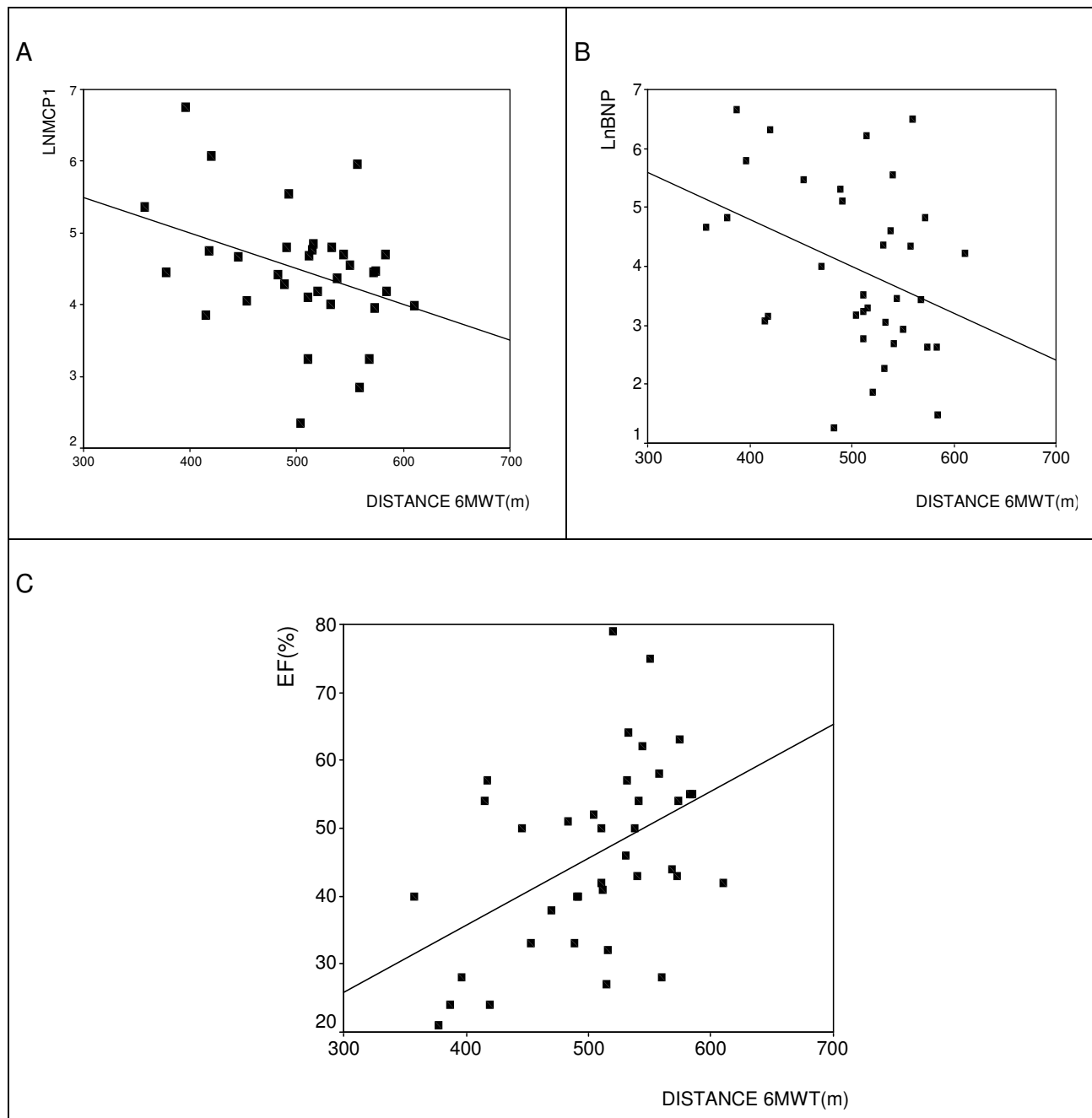


FIGURA 1 - Gráfico demonstrando a correlação entre distância percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos e variáveis inflamatórias (MCP-1), neuro-humorais (B - BNP) e hemodinâmica (C - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo) em doença de Chagas.

O TC6' constitui instrumento simples e pouco oneroso de avaliação da capacidade funcional.⁷⁻⁹ Além disso, apresenta valor preditivo em pacientes com IC sintomática

de diferentes etiologias.⁹ Especificamente neste estudo, a distância caminhada durante o TC6' apresentou correlação negativa com elevação dos níveis de MCP-1 e BNP. Adicionalmente, foi constatada correlação direta e significativa com a deterioração da FEVE. Embora, essas associações tenham sido descritas em diferentes situações patológicas, este é o primeiro estudo que avalia tais aspectos em população chagásica.

Quimiocinas são potentes moduladores pró-inflamatórios e imunológicos. Considera-se que desempenhem importante papel na fisiopatologia da DC e em outras cardiopatias. A expressão aumentada de quimiocinas, isto é, MCP-1, tem sido associada com quadros graves de insuficiência cardíaca,¹⁰ incluindo os indivíduos com DC.³ Além disso, níveis aumentados de marcadores inflamatórios como o TNF- α associam-se com fraqueza muscular, inclusive da musculatura respiratória, em diferentes populações de pacientes com insuficiência cardíaca.¹¹ Adicionalmente, acredita-se que tal achado possa influenciar nas atividades de vida diária do indivíduo e em sua qualidade de vida.

Considerando tal aspecto, parece ser uma hipótese interessante que exista associação entre citocinas pró-inflamatórias e fraqueza muscular respiratória e periférica também na população de pacientes com DC, podendo causar capacidade física reduzida e contribuir para o aparecimento de dispnéia. Contudo, para a confirmação de tal proposição, estudos futuros específicos na área devem ser realizados com objetivo de confirmar, ou não, essa hipótese.

Kuster *et al.* (2003), estudando pacientes com IC de diferentes etiologias,

encontraram correlação entre níveis de BNP e severidade clínica da patologia, pressão de enchimento, FEVE e capacidade de exercício avaliada pelo TC6'.¹² Além disso, elevação na concentração plasmática de BNP foi considerada indicador confiável de disfunção ventricular esquerda², maior preditor de morbimortalidade em DC.¹³

A existência de correlação entre FEVE e distância caminhada no TC6' é motivo de controvérsia. Olsson *et al.* (2005) revisou sistematicamente esse assunto e encontrou que a FEVE e os resultados do TC6' foram discordantes em aproximadamente 50% dos estudos.¹⁴ Considera-se a hipótese de que a correlação pôde ser estabelecida na população do presente estudo em decorrência da grande amplitude de valores de FEVE (21% a 79%), superior à dos estudos anteriores.

Outro aspecto controverso, no presente estudo, foi a ausência de correlação entre classe funcional (NYHA) e distância atingida no TC6'. Tal achado está de acordo com dados descritos por Olson *et al.* (2005), que atribui a fraca associação entre classe funcional e distância caminhada à imprecisão da escala da NYHA.¹⁴

Concluindo, a capacidade funcional submáxima de pacientes com DC avaliada pelo TC6' está relacionada com a gravidade da cardiopatia, como verificado por marcadores hemodinâmicos, humorais e inflamatório, sugerindo que o teste possa constituir instrumento auxiliar de avaliação do estado clínico do paciente com DC.

Referências

1. WHO Expert Committee on the Control of Chagas Disease. Control of Chagas Disease. 1991. 1-95.
2. Ribeiro AL, Reis AM, Barros MV, Rocha MOC. Brain natriuretic peptide in the diagnosis of systolic left ventricular dysfunction in Chagas disease. *Lancet* 2002; 360:461-2.
3. Talvani A, Rocha MOC, Barcelos LS, Gomes YM, Ribeiro ALP, Teixeira MM. Elevated concentrations of CCL-2 and tumor necrosis factor- α in chagasic cardiomyopathy. *Clinical Infections Diseases* 2004;38:943-50.
4. Steele B. Timed Walking Tests of Exercise Capacity in Chronic Cardiopulmonary Illness. *J.Cardiopulm. Rehabil.* 1996;16:25-33
5. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:111-7.
6. Sahn D J, De Maria A, Kisslo J, Weiman A: Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072.
7. Zugck C, Kruger C, Durr S, Gerber SH, Haunstetter A. *et al.* Is the 6-Minute Walk Test a Reliable Substitute for Peak Oxygen Uptake in Patients With Dilated Cardiomyopathy? *Eur. Heart J.* 2000;21:540-9.
8. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dee Willian, Di Salvio TG. The six minute walk test predict peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110: 325-32.
9. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A. *et al.* The 6-Min Walk Test: a Quick Measure of Functional Status in Elderly Adults. *Chest* 2003;123:387-98.
10. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J. *et al.* Double blind placebo controlled study of the long term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation.* 1995; 92:1499-1506.
11. Reid MB, Lannergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor- α . *Am. J. Respir. Crit, Care Med.* 2002; 166: 479-484.
12. Kuster GM, Tanner H, Printzen G, Suter TM, Mobacsi O, Hess OM. B-type natriuretic peptide for diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Swiss Med Wkly.* 2003;133:623-628.

13. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1994;43:27-38.
14. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JGF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur. Heart Journal* 2005; 26: 778-793.

Observação: as referências bibliográficas do artigo estão formatadas de acordo com normas da revista de publicação.

5.2 Estudo 2

“A Doença de Chagas altera a relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e nível de atividade física diária.”

Lidiane Sousa, PT, MSc,^{1,2,3,4}

Manoel Otávio da Costa Rocha, MD, ScD,⁴

Raquel Rodrigues Britto, PT, ScD,¹

Federico Lombardi, MD,⁵

Antonio L Ribeiro, MD, ScD.^{3,4}

Running Title: Chagas disease, heart rate variability and physical activity.

¹ Laboratório de Avaliação e Pesquisa em Desempenho Cardiorrespiratório, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Cardiology Service, Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

⁴ Post-Graduation in Infectology and Tropical Medicine, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

⁵ Cardiologia, Ospedale San Paolo, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Milano, Via A. De Rudini, 8, 20142, Milano, Italy.

ABSTRACT

Regular exercise training is considered to be capable of beneficially modify the autonomic balance in healthy subjects. We studied the association between vagal HRV indexes and the level of physical activity in Chagas disease patients and control subjects. Although in control habitual physical activity was closely associated with vagal HRV indexes, no relationship was found between IPAQ scores and HRV indexes in a Chagas disease group, suggesting that Chagas dysautonomia disrupted this potentially beneficial association.

RESUMO

Considera-se que a atividade física regular seja capaz de modificar benéficamente o balanço autonômico em indivíduos saudáveis. Foi estudada a associação entre índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e o nível de atividade física em dois grupos: 1) pacientes com doença de Chagas, 2) grupo-controle. Os resultados demonstraram que, embora no grupo-controle tenha sido detectada associação significativa entre o nível de atividade física e a VFC, nenhuma relação foi encontrada nos chagásicos, sugerindo que a disautonomia chagásica possa interferir na associação entre essas variáveis.

A disfunção autonômica cardíaca tem sido amplamente demonstrada na doença de Chagas (DC),¹⁻³ uma das principais causas de cardiomiopatia e óbitos na América Latina.⁴ Acredita-se que a atividade física regular possa modificar beneficemente o balanço autonômico,^{5,6} mas o efeito da atividade física na função autonômica em pacientes com DC é desconhecido. Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar a associação entre parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), especialmente vagais, e o nível de atividade física em pacientes com DC e grupo-controle.

O estudo foi composto por sessenta e dois pacientes com DC e dezesseis indivíduos hígidos, com idade variando entre 20 e 65 anos. Todos os indivíduos foram esclarecidos quanto aos procedimentos da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. Para avaliação do nível de atividade física habitual reportada, foi utilizado o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), versão curta-8.⁷⁻⁹ Posteriormente, os indivíduos foram classificados de acordo com suas respostas em: sedentários, irregularmente ativos, ativos ou muito ativos. Além disso, foi realizada avaliação ecocardiográfica, por um mesmo profissional treinado, utilizando critérios estabelecidos pela *American Society of Echocardiography*.¹⁰

Para avaliação da VFC, utilizou-se análise do sistema Holter de 24 horas, por meio de equipamento portátil de três canais (*Dynamis, Cardios*, São Paulo, Brasil). Análise da VFC foi realizada quando havia pelos menos 18 horas de registro de boa qualidade e 85% ou mais de ritmo sinusal.^{11,12} Os seguintes índices de VFC no

domínio do tempo foram analisados: SDNN, rMSSD e pNN50. A análise espectral da VFC foi realizada através da transformada rápida de Fourier (*Burdick VFC software*) e foi expressa como: potência total, bandas de baixa (0,04-0,15 Hz) e alta (0,15-0,40 Hz) frequência. Na tentativa de minimizar as oscilações não estacionárias da VFC, a análise espectral foi estabelecida durante trechos de registro de boa qualidade, sem batimentos ectópicos, de cinco minutos, durante a noite, em período de menor frequência cardíaca.

Variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão e variáveis categóricas em proporção. Dados que não apresentaram distribuição gaussiana passaram por transformação matemática para permitir análise subsequente, por métodos estatísticos-padrões. Para comparar a força de correlação dos coeficientes entre os grupos controle e chagásicos, foi aplicado o método proposto por Kleinbaum *et al.*¹³ Considerando-se que o intervalo RR se associa com a maior parte dos índices de VFC estudados em modelos de regressão múltipla, análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada quando necessária. Finalmente, $p < 0,05$ foi considerado significativo.

As características clínicas e índices de VFC de ambos os grupos estão apresentados na TAB. 1. A distribuição de sexo e idade foi similar entre os dois grupos. Por outro lado, o grupo de pacientes com DC apresentou menor FEVE. Além disso, como esperado, o grupo de chagásicos apresentou menores índices de VFC.

TABELA 1
Características clínicas, índices de variabilidade da frequência cardíaca e escores do IPAQ nos grupos controle e Chagas

	Controles (n = 16)	Doença de Chagas (n = 62)	P
Idade (anos)*	48±12	49±10	0,514
Sexo (M/F)♦	5/11	11/34	0,315
IMC (kg/m ²)*	27,3±3,8	25,8±3.9	0,246
FEVE (%) #	69(65-70)	58(53-66)	0,006
SDNN (ms)*	126(31)	124(34)	0,08
rMSSD (ms) #	43(20-55)	26(19-38)	<0,001
pNN50 (%) #	15(0,90-27)	2,6(0,71-10,07)	0,001
HF (ms ²) #	306(131-928)	144(53-194)	<0,001
LF (ms ²) #	563(204-1511)	247(74-498)	<0,001
IPAQ (SED/IA/A/MA)♦	2/6/6/2	3/21/32/6	0,58
CF (I/II/III/IV)♦	(16/0/0/0)	(52/5/4/1)	0,23

Dados apresentados em média ± desvio-padrão (*), valores absolutos (♦) ou mediana (Q1-Q3)(#), ajustado para idade e intervalo RR médio, quando apropriado.

Valores significativos estão destacados.

FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo;

SDNN = desvio-padrão de todos os ciclos RR mensurados durante o registro;

VFC = variabilidade da frequência cardíaca;

rMSSD = raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças entre ciclos adjacentes (ms);

pNN50= percentual de variação > 50 ms entre os ciclos normais sucessivos durante o registro (%);

HF = componente de alta frequência;

LF = componente de baixa frequência;

IPAQ = Questionário Internacional de Atividade Física;

SED = sedentário; IA = irregularmente ativo; A = ativo; MA = muito ativo

CF = classe funcional

Em relação às correlações avaliadas, no grupo-controle, observou-se significativa correlação entre os escores do IPAQ e VFC: SDNN ($r = 0,77$; $p = 0,001$), rMSSD ($r = 0,75$; $p = 0,001$), pNN50 ($r = 0,83$; $p = 0,001$) e HF ($r = 0,79$; $p = 0,001$). Por outro lado, quando avaliadas as mesmas correlações no grupo de pacientes com DC, não foram observados valores significativos. Além disso, a comparação dos índices de correlação entre os dois grupos apresentou diferença significativa (TAB. 2).

TABELA 2
 Comparação entre os coeficientes de correlação entre escores de IPAQ e índices de VFC obtidos nos grupos controle e Chagas

	Controle (n = 16)	Doença de Chagas (n = 62)	Comparação entre os coeficientes (p values)
IPAQ/SDNN	0,77 (0,001)	0,13 (0,31)	0,003
IPAQ/rMSSD	0,75 (0,001)	0,02 (0,98)	< 0,001
IPAQ/pNN50	0,83 (0,001)	0,10 (0,42)	< 0,001
IPAQ/HF	0,79 (0,001)	0,05 (0,67)	< 0,001
IPAQ/LF	0,45 (0,070)	0,05 (0,73)	0,150

Dados da correlação de Spearman. Valores p das correlações entre parênteses.

Valores significativos em destaque.

VFC = variabilidade da frequência cardíaca;

IPAQ = Questionário Internacional de Atividade Física;

SDNN = desvio-padrão de todos os ciclos RR mensurados durante o registro;

rMSSD = raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças entre ciclos adjacentes (ms);

pNN50= percentual de variação > 50 ms entre os ciclos normais sucessivos durante o registro (%);

HF = componente de alta frequência;

LF = componente de baixa frequência.

No presente estudo, foi investigada a associação entre atividade física habitual e VFC em indivíduos hígidos e em população chagásica usando o IPAQ, instrumento que avalia o nível de atividade física independente do contexto em que foi realizada, sendo computadas atividades ocupacionais, de lazer e de vida diária.⁸ No grupo-controle, observou-se correlação robusta (valores r maiores que 0,7) entre a atividade habitual e os índices de VFC. Tal achado era esperado, uma vez que considera-se que, em indivíduos normais, a atividade física regular possa aumentar valores dos índices de VFC.¹⁴⁻¹⁶ Adicionalmente, cabe ressaltar que a atividade física induz a modificações no balanço autonômico cardíaco, resultando em predominância da ação parassimpática, que poderia explicar os benefícios da atividade física na população geral^{17, 18} e em cardiopatas.¹⁹

Por outro lado, no grupo de indivíduos com DC, aqui analisado, não foram

observados coeficientes significativos de correlação entre os escores do IPAQ e os índices de VFC. Especificamente, todos os coeficientes foram baixos (valores inferiores a 0,15), sugerindo a perda do efeito vagotônico relacionado ao nível de atividade física nessa população de pacientes. Essas diferenças entre os coeficientes de correlação (IPAQ X índices de VFC) de chagásicos e controles foram numericamente expressivos e estatisticamente significativos, reforçando a hipótese acima descrita. A morte súbita nesses pacientes é particularmente freqüente e pode ocorrer durante atividade diária, fato descrito há cerca de 100 anos por Chagas e Vilela em manuscritos originais sobre a moléstia.²⁰ Nesses pacientes, a ativação simpática durante o exercício e durante a recuperação da freqüência cardíaca após a atividade, sofrendo pequena contraposição de ação parassimpática, poderia favorecer a ocorrência de instabilidade elétrica no miocárdio.

Finalmente, se confirmado em estudos prospectivos, a ausência de associação entre nível de atividade física e modulação vagal, o treinamento físico utilizado freqüentemente como intervenção cardioprotetora teria sua utilização revista em pacientes com DC.

Contudo, cabe ressaltar algumas limitações do presente estudo. O desenho de estudo limita inferências adicionais e conclusivas sobre o assunto. Além disso, considerando-se que o IPAQ constitui método subjetivo de avaliação, mais investigações, inclusive utilizando métodos objetivos como pedômetros e acelerômetros, devem ser considerados. Adicionalmente, deve-se lembrar que todos os indivíduos avaliados não estavam incluídos em programas formais de

reabilitação cardíaca, sendo computadas, portanto, somente atividades informais.

Concluindo, o nível de atividade física habitual correlacionou-se significativamente com os índices de VFC em indivíduos saudáveis. Por outro lado, nenhuma relação entre tais variáveis foi observada em população chagásica, sugerindo que a disautonomia presente nesses indivíduos poderia interferir na correlação entre nível de atividade física e índices de VFC. As conseqüências clínicas e fisiopatológicas desses achados devem ser avaliadas em estudos prospectivos.

Referências

1. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J* 2001; 141(2):260-265.
2. Ribeiro AL, Lombardi F, Sousa MR, Lins Barros MV, Porta A, Costa VB, V et al. Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 2002; 89(4):414-418.
3. Ribeiro AL, Lombardi F, Sousa MR, Rocha MO. Vagal Disfunction in Chagas Disease, *Int J Cardiol.* 2005; 103 (2): 225-226.
4. Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5(4):727-743.
5. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, Gentile E, Cerutti S, Pagani M et al. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res* 1993; 27(3):482-488.
6. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989; 256(1 Pt 2):H132-H141.
7. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(8):1381-1395.
8. Hallal PC, Victora CG, Wells JC, Lima RC. Physical inactivity: prevalence and associated variables in Brazilian adults. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(11):1894-1900.
9. Viebig RF, Valero MP, Araujo F, Yamada AT, Mansur AJ. [Cardiovascular health profile of an adult population from the metropolitan region of São Paulo]. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86(5):353-360.
10. Schiller NR, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimension echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms.

J Am Soc Echocardiogr 1989; 2(5): 358-367.

11. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5):1043-1065.
12. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6(3):245-249.
13. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. *Applied Regression Analysis and Multivariable Methods*. 3 ed. Pacific Grove: Duxbury Press, 1997.
14. Buchheit M, Platat C, Oujaa M, Simon C. Habitual physical activity, physical fitness and heart rate variability in preadolescents. *Int J Sports Med* 2007; 28(3):204-210.
15. Buchheit M, Simon C, Charloux A, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G. Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37(9):1530-1534.
16. Buchheit M, Simon C, Viola AU, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G. Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(4):601-605.
17. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy middle-aged norwegian men. *N Eng J Med*. 1993; 328(8):533-537.
18. Walburton DER, Nicol CW, Bredin SD. Healthy benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 176(2): 801-809.
19. Billman GE. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *J Appl Physiol* 2002; 92(2):446-454.
20. Chagas C, Villela E. Cardiac form of American Trypanosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1922; 14(1):5-91.

Observação: as referências bibliográficas do artigo estão formatadas de acordo com normas da revista de publicação.

6 DISCUSSÃO

A avaliação da capacidade e do desempenho funcionais constitui importante aspecto na abordagem das cardiopatias. Estas, em especial os quadros que envolvem IC, podem evoluir com intolerância ao esforço, dispnéia e/ou fadiga. Tais achados podem ser atribuídos a fatores como: aumento inadequado do débito cardíaco durante atividade física, disfunção metabólica muscular, disfunção endotelial e anormalidade de distribuição do fluxo sanguíneo, entre outros.¹⁰⁷

Por outro lado, considera-se que o estilo de vida ativo possa resultar em benefícios diversos aos cardiopatas, incluindo a redução da taxa de mortalidade.¹⁰⁸ Portanto, acredita-se que haja associação direta entre o nível de atividade física, a capacidade funcional e a saúde cardiovascular.

Em relação à população chagásica, pode-se observar, sobretudo em estágios mais avançados dessa patologia, intolerância ao esforço e piora da capacidade funcional.^{8, 109, 110} Tais alterações, ao que tudo indica, estão vinculadas ao processo fisiopatológico da doença, como alterações imunoinflamatórias, autonômicas e neuro-hormonais, principais objetos de estudo desta tese.

Dentro desse contexto, objetivou-se, na presente tese, por meio dos dois artigos apresentados, investigar possíveis associações entre capacidade e desempenho funcional e fisiopatologia da DC.

6.1 Estudo 1 – “Teste de Caminhada de Seis Minutos em cardiomiopatia chagásica.”

Observou-se, no primeiro estudo, associação, ainda que modesta, entre capacidade funcional submáxima avaliada pelo TC6' e BNP, FEVE e MCP-1.

6.1.1. Teste de Caminhada de Seis Minutos

Inicialmente, é importante dizer que o TC6' constitui prova submáxima de avaliação da capacidade funcional de indivíduos, sendo realizado em ambiente padronizado. Considera-se que o teste tenha boa relação com atividade de vida diária e, dessa forma, pode informar de forma subjetiva e indireta possíveis limitações apresentadas pelo avaliado. Além disso, em determinadas populações, sabe-se que o resultado traduz informações prognósticas.⁶⁴

No presente estudo, considerando-se a distância caminhada pelos voluntários durante a realização do teste, pôde-se observar que os resultados (média de 504 metros) foram equivalentes a dados encontrados em estudos que também utilizaram como população-alvo chagásicos com características clínicas similares.⁹⁰ Por outro lado, os resultados aqui encontrados são superiores aos de outros trabalhos em que se avaliaram pacientes com IC de outras etiologias.¹¹¹ Cabe ressaltar que “os bons resultados”, no que se refere à distância caminhada no presente estudo, muito provavelmente estejam associados às características da amostra: jovem, maior parte constituída por homens e, principalmente, por ser indivíduos em estágios de menor acometimento fisiopatológico e sintomatologia. Contudo, essa última

possibilidade constitui ponto de divergência na literatura, podendo não explicar completamente os achados.

Ilustrando tal aspecto, Mady *et al.* (2000), avaliaram a capacidade funcional de dezoito chagásicos assintomáticos, sem medicação e apresentando função ventricular esquerda normal. Os resultados demonstraram redução significativa da capacidade funcional nos indivíduos com DC quando comparados ao grupo-controle composto por indivíduos sedentários normais.¹¹² É importante dizer que o tamanho reduzido da amostra limita conclusões precisas.

Estudos discordantes consideram que a capacidade funcional do indivíduo com DC é pior em relação a controles normais, mas somente nas fases mais avançadas da patologia.¹¹³ Cabe ressaltar que tal divergência pode ser atribuída a distintos perfis clínicos dos pacientes estudados, relacionado ao uso de diferentes classificações empregadas para a DC, fato que dificulta padronização e comparação entre os grupos.

6.1.2 Associação entre distância caminhada, BNP e função ventricular

No que se refere aos indivíduos com DC, este é o primeiro estudo que avalia a possibilidade de associação entre BNP e capacidade funcional. Dessa forma, a discussão será baseada em estudos desenvolvidos na IC por outras causas. Dentro desse contexto, a literatura corrobora os achados aqui apresentados, demonstrando associação entre níveis de neuro-hormônios, como o BNP, e resultados de testes de esforço máximos e submáximos, em pacientes com IC decorrente de diferentes

causas.^{48,114} Passino *et al.* (2006) avaliaram o efeito de um programa de treinamento aeróbico na ativação neuro-humoral de indivíduos com IC crônica. Para isso, foram avaliados valores de BNP, capacidade funcional (mediante ergoespirometria), ecocardiograma, entre outras medidas. Os resultados demonstraram que o aumento da capacidade funcional, operacionalizada pelo consumo máximo de oxigênio, correlacionou-se significativamente com os níveis de BNP na amostra avaliada.¹¹⁵

Em relação à avaliação da capacidade funcional utilizando TC6', ou seja, avaliação de capacidade funcional submáxima, observam-se tanto resultados concordantes quanto discordantes com os dados aqui apresentados. Jourdain *et al.* (2003) avaliaram 151 indivíduos com IC, classe funcional da NYHA de I a III e observaram correlação significativa entre os níveis de BNP e a distância caminhada pelos voluntários durante o TC6'. Encontraram, inclusive, maior coeficiente de correlação ($r = - 0,69$; $p < 0,001$) quando comparado ao presente estudo.⁴⁸ Por outro lado, estudo realizado na Holanda, em 2006, não encontrou associação significativa entre distância caminhada durante o TC6' e níveis de BNP. Tal pesquisa teve como objetivo avaliar a correlação entre os níveis séricos desse neuro-hormônio e a capacidade funcional avaliada pelo TC6' em pacientes com IC crônica. Algumas possibilidades para tais discordâncias de resultados giram principalmente em torno do protocolo de teste de caminhada utilizado pelos holandeses, não havendo descrição pormenorizada do protocolo utilizado. Além disso, outra diferença importante diz respeito à composição da amostra, que, em sua maioria, foi composta por indivíduos idosos.¹¹⁶

Considerando-se que o BNP apresenta associação com função ventricular esquerda, a relação significativa encontrada entre distância caminhada e FEVE parece lógica. Tais achados coincidem com dados encontrados na literatura,⁴⁸ sugerindo haver associação, ainda que modesta, entre função do ventrículo esquerdo e capacidade funcional. Tal afirmativa parece ser confirmada quando avaliada por meio de testes máximos¹¹⁷ e submáximos.⁴⁸ Porém, o assunto ainda permanece controverso na literatura, sendo encontrados relatos discordantes, inclusive na população chagásica.¹¹⁸ Dessa forma, maiores investigações sobre o assunto são necessárias.

6.1.3 Processo imunoinflamatório versus capacidade funcional

A literatura é escassa no que se refere às alterações anátomo-fisiológicas periféricas que possam explicar as limitações apresentadas pelos indivíduos chagásicos com acometimento cardíaco. Por outro lado, parece ser explicação incompleta considerar que os sintomas e limitações encontrados sejam decorrentes somente do acometimento central cardiovascular. Alterações periféricas também estariam presentes. Assim, há uma extensa discussão sobre a associação entre esses dois eixos: central e periférico,¹¹⁹ atribuindo-se muito das alterações periféricas ao estado “inflamatório” encontrado em pacientes que cursam com quadros de IC. Os achados do presente estudo reforçam tal teoria, ao observar significativa associação entre MCP-1 e distância caminhada durante o TC6’.

Especificamente em relação ao MCP-1, uma quimiocina quimiotática para leucócitos,⁵³ acredita-se que haja associação entre tal citocina e a piora da função

endotelial e, conseqüentemente, piora da capacidade funcional. Adamopoulos *et al.* (2001) observaram associação importante entre MCP-1 e moléculas de adesão, o que reforça a possível participação dessa citocina na disfunção endotelial encontrada em indivíduos com IC. Além disso, foi observada, durante o desenvolvimento desse estudo, associação dos níveis de citocina com a capacidade funcional avaliada pela ergoespirometria, reforçando a hipótese acima descrita.⁵¹

Indivíduos apresentando IC de diferentes etiologias evoluem freqüentemente com ativação inflamatória sistêmica e muscular esquelética, o que contribui para a piora da capacidade de exercício.¹²⁰ Por outro lado, a prática regular de atividade física pode resultar em diminuição da ativação do processo inflamatório,¹²⁰ conseqüentemente aumentando a capacidade funcional desses indivíduos, demonstrando-se, dessa forma, a forte associação entre tais fatores.

De forma geral, considera-se que as citocinas possam agir catabolicamente, determinando, inclusive, perda de fibras musculares da musculatura miocárdica e periférica.^{121, 122} Além disso, é atribuído às citocinas o aumento da geração local de espécies reativas de oxigênio,¹²³ o que poderia contribuir para a piora do processo inflamatório, potencializando o efeito citotóxico e apoptótico local.¹²⁴ Tais espécies reativas de oxigênio interfeririam ainda no metabolismo aeróbico dos indivíduos.⁶⁰ Por fim, pode-se ainda relacionar a ação das citocinas à expressão da óxido nítrico sintase induzível (iNOS), isoforma da óxido nítrico sintase, que determinará a produção de óxido nítrico em grandes quantidades, e com características citotóxicas e citostáticas.¹²⁵

Corroborando esses dados, Gielen *et al.* (2003) observaram a presença de elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias e iNOS em biópsias musculares de indivíduos com IC grave. Adicionalmente foi observado que, após um programa de atividade aeróbica, havia redução dos dois fatores, sugerindo uma associação entre eles.¹²⁶ Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores avaliou 20 indivíduos com IC (média de FEVE - 25%) e observou associação inversa entre enzimas oxidativas e expressão de iNOS ($r = -0,60$; $p = 0,01$). Os autores constaram também que a prática regular de seis meses de atividade aeróbica foi capaz de reduzir os níveis de iNOS e que essa redução se correlacionou com aumento da capacidade cardiorrespiratória (aumento de 29% do VO_2 pico).⁶⁰

Concluindo, os achados do “estudo 1” da presente tese mostraram associação significativa entre capacidade funcional e fatores fisiopatológicos apresentados por indivíduos com DC. Estudos futuros devem analisar melhor tais associações, além de avaliar o papel do treinamento físico formal no sentido de auxiliar na reversão desses fatores e do impacto funcional resultante nessa população de pacientes.

6.2 Estudo 2 - “Doença de Chagas altera a relação entre variabilidade da frequência cardíaca e nível de atividade física diária”

No que diz respeito ao segundo estudo apresentado na presente tese, dois aspectos chamam a atenção: 1) a associação significativa entre o nível de atividade física avaliado pelo IPAQ e os índices de VFC no grupo-controle e 2) ausência de associação em indivíduos com DC.

No presente estudo observou-se redução dos índices de VFC no grupo de chagásicos, sobretudo dos de origem vagal. Tais achados vão ao encontro de trabalhos da literatura que demonstram que os indivíduos com DC evoluem freqüentemente com disautonomia,^{13,19,23} inclusive na ausência de alterações da função do ventrículo esquerdo.^{15,16} Entretanto os resultados encontrados neste estudo diferem de outros trabalhos, realizados em áreas endêmicas e que compararam índices de VFC entre indivíduos com DC em sua forma crônica indeterminada e uma população hígida, não encontrando diferença estatisticamente significativa.^{127,128,129} Talvez, possíveis explicações para justificar a discordância dos resultados estariam nas diferentes características das amostras analisadas, bem como nas diferenças entre as metodologias utilizadas para a avaliação.

É importante lembrar que, a função autonômica pode ser influenciada por muitos fatores, além da própria doença de base do indivíduo. Dentre esses, destaca-se o nível de atividade física. Kiilavuori *et al.* (1995), realizando ensaio clínico randomizado, analisaram os efeitos do treinamento físico na função autonômica de 20 pacientes com IC (classe II e III da NYHA). Os resultados do estudo indicaram

um aumento da capacidade funcional e da modulação parassimpática na população estudada.¹³⁰ Também Malfatto *et al.* (1996) estudaram os efeitos de treinamento aeróbico durante oito semanas em 22 indivíduos após episódio de IAM. Concluíram, ao final do estudo, que o tratamento foi capaz de modificar o equilíbrio simpátovagal nessa população de pacientes, com aumento da influência vagal.¹³¹

Porém, cabe ressaltar que os estudos acima descritos relatam a interferência de programas formais de exercício físico na função autonômica de cardiopatas, o que não constituiu objetivo de investigação desta tese. O objetivo do “estudo 2” foi o de avaliar uma possível associação entre índices de VFC e nível de atividade física habitual, relatado por questionário específico, fato somente confirmado no grupo-controle, ou seja, em indivíduos hígidos.

A literatura apresenta trabalhos contemplando população hígida onde os resultados corroboram os do grupo controle do presente estudo. Bucheit *et al.* (2004) avaliaram idosos saudáveis, objetivando analisar o impacto da atividade física no balanço simpátovagal. Foram avaliadas 24 pessoas (média de idade de 75,7 anos). Os participantes foram subdivididos de acordo com questionário Baecke em dois grupos (sedentários e esportistas) e os índices de VFC comparados entres eles. Observou-se, ao final do estudo, que o subgrupo de esportistas apresentou valores superiores dos índices globais e vagais de VFC.³⁸ Em 2005, um estudo francês avaliou a influência da intensidade e da quantidade de atividade física nos índices de VFC em um grupo de indivíduos hígidos de meia-idade (média de 61,2 anos). Foram avaliados 43 voluntários divididos de acordo com o nível de atividade física, utilizando-se o questionário Baecke. Os resultados demonstraram associação

significativa entre os índices de VFC e nível de atividade física. Além disso, foi constatado que a prática de atividade física, mesmo que moderada (englobando 4,5 - 5,9 METs) mostrou-se associada a índices vagais de VFC.¹³²

Entretanto, o achado de maior importância do segundo estudo foi a ausência de associação significativa entre índices de VFC e o desempenho funcional, quando analisados os indivíduos chagásicos. Tal achado, além de divergir de estudos avaliando indivíduos normais como descrito acima, não se assemelha às avaliações realizadas em indivíduos com IC por outras causas. Garet *et al.* (2005) analisaram 39 indivíduos com IC (classe funcional I-III) e estudaram a associação entre índices de VFC e desempenho funcional determinado por questionário específico. Os resultados sugerem haver associação entre fatores autonômicos e nível de desempenho funcional.¹³³

Portanto, quais seriam as possíveis explicações para a ausência de associação encontrada no grupo de chagásicos? Primeiramente, cabe ressaltar a natureza subjetiva de avaliações realizadas por questionários, podendo estes sofrer influências diversas durante sua aplicação. Alguns autores consideram que o indivíduo poderia informar inadequadamente sobre a frequência e o tempo de permanência em determinadas atividades, o que seria passível de interferência nos resultados do estudo.⁹⁵ Contudo, muitos autores utilizaram, como descrito anteriormente, essa forma de avaliação e encontraram resultados distintos. De qualquer forma, estudos futuros mediante instrumentos objetivos – como pedômetros e acelerômetros – poderiam confirmar ou descartar tais resultados.

Especificamente em relação ao IPAQ, apesar de ser instrumento com validade e confiabilidade estabelecidas na população brasileira, algumas críticas surgem na literatura. Estudo realizado em São Paulo e publicado em 2006 avaliou o perfil da saúde cardiovascular de adultos de ambos os sexos. Os pesquisadores, ao final do estudo, observaram que a análise do IPAQ classificou como sedentários 8,7% da população avaliada, dado considerado muito inferior ao esperado. Além disso, o cruzamento dos dados coletados pelo instrumento e os valores de consumo máximo de oxigênio alcançados pelos voluntários durante realização de teste ergométrico apontou resultados altamente discordantes.¹³⁴ Deve-se lembrar que a classificação utilizada pelos pesquisadores no trabalho em questão não foi a recomendada pelo Comitê de Validação do IPAQ no Brasil. Já no presente estudo, o escore utilizado seguiu as orientações do Comitê de Validação do instrumento e o índice de insuficientemente ativos (sedentários + irregularmente ativos) atingiu valores entre 40% e 50% – tanto no grupo-controle quanto no grupo de chagásicos – dados que corroboram os da literatura,^{97,99} considerando-se a população em geral. Especificamente na população chagásica, não se dispõem de dados relativos ao referido assunto.

Outra crítica a ser feita ao uso do IPAQ baseia-se no fato de não haver ainda resultados conclusivos no que se refere à utilização do instrumento em diferentes níveis socioeconômicos e educacionais. Contudo, Craig *et al.* (2003), apresentando os primeiros resultados sobre a utilização do IPAQ nos 12 países participantes do programa de validação do instrumento, relatam que o questionário pode ser utilizado em países em desenvolvimento, onde esses problemas normalmente são maiores, mas com maior cautela quando a população atendida consta de indivíduos da área

rural e com baixa instrução.¹³⁵ Considerando-se que a amostra do presente estudo foi constituída, em sua grande maioria, de indivíduos com essas características, alguns cuidados foram tomados: 1) explicação completa e reiterada do instrumento antes de iniciada sua aplicação; 2) aplicação por intermédio de entrevista.

É importante dizer que a escolha do IPAQ foi realizada pela necessidade de um instrumento que refletisse a atividade realizada pelo indivíduo no seu dia-a-dia, uma vez que a grande maioria da população estudada não realiza exercício físico formal, mas são trabalhadores braçais. Além disso, deveria ser simples, de fácil entendimento pelos participantes, tendo já sua validade e confiabilidade estabelecida na população brasileira. Cabe ainda ressaltar que, especificamente na população chagásica, até onde se sabe, nenhum instrumento foi previamente utilizado para avaliação da atividade física habitual.

Outra possibilidade para explicar a ausência de associação entre os índices de VFC e o nível de atividade física habitual no grupo de chagásicos relaciona-se à própria patogenia. Analisando-se objetivamente aspectos da DC, considera-se que existam anticorpos específicos contra receptores beta-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos.¹³⁶ Além disso, apesar de a disautonomia presente no coração chagásico se assemelhar a de outras cardiopatias, acredita-se que a desnervação na DC seja mais intensa.¹³⁷ Baseando-se no fato de que a melhora do balanço autonômico relacionada à atividade física possa estar associada ao incremento do tônus parassimpático,¹³⁸ sugere-se que os aspectos da disautonomia, acima descritos, possam ter determinado a ausência de correlação encontrada entre desempenho funcional e VFC. Cabe ressaltar que foi utilizado, no presente estudo,

o nível de atividade física habitual, sendo necessárias maiores investigações em relação à associação entre programas formais de treinamento e VFC nessa população.

6.3 Perspectivas futuras

Os achados do primeiro estudo mostraram associação significativa entre BNP, FEVE, MCP-1, e distância caminhada durante o TC6', reforçando a teoria de associação entre fatores neuro-humorais, hemodinâmicos e capacidade de exercício, nessa população de pacientes. Sugere-se, dessa forma, que o TC6' possa constituir instrumento auxiliar de avaliação na DC. Além disso, apesar de não ser objetivo do estudo, e da impossibilidade de conclusões precisas em virtude de questões metodológicas, os resultados levantam a hipótese de benefícios do treinamento físico para os chagásicos. Estudos futuros focando tais aspectos devem ser realizados, na tentativa de confirmar tal possibilidade.

Por outro lado, no segundo estudo, a ausência de associação entre VFC e os resultados do IPAQ chamam a atenção, uma vez que a correlação entre nível de atividade habitual e índices autonômicos tem sido demonstrada em diferentes populações. Os resultados encontrados podem indicar que a disautonomia típica do indivíduo com DC possa, de alguma forma, interferir nessa relação. Investigações adicionais deveriam avaliar tal associação também mediante instrumentos objetivos, como pedômetros e/ou acelerômetros, o que poderia reforçar tais achados, caso sejam concordantes. Além disso, deve-se analisar o impacto de programas formais de exercício físico na função autonômica dessa população, investigando, dessa

forma, se o treinamento formal poderia conferir ao indivíduo chagásico um efeito cardioprotetor, do ponto de vista autonômico, como ocorre em outras condições patológicas.

7. CONCLUSÃO

Após análise dos dois estudos realizados, pôde-se observar:

- 1) Associação significativa entre BNP, MCP-1, FEVE e distância caminhada durante o TC6';
- 2) Associação entre índices de VFC e desempenho funcional, ou seja, atividades realizadas do dia-a-dia do indivíduo, avaliadas por meio do questionário IPAQ, no grupo-controle de indivíduos hígidos. Contudo, quando analisado o grupo de indivíduos com DC, não houve associação entre tais variáveis.

Tais achados sugerem que o uso do TC6' poderia auxiliar na avaliação dessa população de pacientes, estando relacionada a fatores fisiopatológicos. Além disso, a ausência de associação entre índices de VFC, sobretudo os de origem vagal, levantam a hipótese de que o comprometimento do sistema nervoso intrínseco do coração, característico da cardiopatia chagásica, interfira na associação esperada entre atividade física habitual e fatores autonômicos. Estudos futuros devem ser considerados, na tentativa de confirmar tais achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 MATEOS, J. C. P. *et al.* Tratamento das taquiarritmias na Doença de Chagas: quando utilizar fármacos e o desfibrilador automático. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo**, São Paulo, v. 13, n. 5, p. 643-654, set-out. 2003.
- 2 WORLD HEALTH ORGAN. New global effort to eliminate Chagas disease. 3 July 2007. Genebra. Disponível em: <http://www.who.int/en>. Acesso em: 4 ago 2008.
- 3 MARIN-NETO, J. A.; SIMÕES, M. V.; SARABANDA, A. V. L. Cardiopatia chagásica. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 247- 263, mar. 1999.
- 4 ROCHA, M. O. C.; TEIXEIRA, M. M.; RIBEIRO, A. L. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Rev Anti Infect Ther**, London, v. 5, n. 4, p. 727- 743, aug. 2007.
- 5 CAROD-ARTAL, F. J. *et al.* American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognised cause of stroke. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, London, v. 74, n. 4, p. 516-518, apr. 2003.
- 6 MARIN-NETO, J. A. *et al.* Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, Hagerstown, v. 115, n. 9, p. 1109-1123, mar. 2007.
- 7 HIGUSHI, M. L. Human chronic chagasic cardiopathy: participation of parasity antigens, subsets of lymphocytes, cytokines and microvascular anormalities. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 94, supl. 1, p. 263-267, sept. 1999.
- 8 MONTES DE OCA, M. *et al.* Exercise performance and skeletal muscles in patients with advanced Chagas disease. **Chest**, Northbrook, v. 125, n. 4, p. 1306-1314, apr. 2004.
- 9 GONTIJO, E. D.; ROCHA, M. O. C. **Manejo Clínico em Doença de Chagas**. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde; 1998.
- 10 DIAS, J. C. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. **Rev Soc Bras Med Trop**, Rio de Janeiro. v. 22, n.3, p. 147-156, july-sept. 1989.

- 11 RIBEIRO, A. L. P.; ROCHA, M. O. C. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. **Rev Soc Bras Med Trop**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 3, p. 301-314, may-june 1998.
- 12 ROSSI, M. A.; RAMOS, S. G.; BESTETTI, R. B. Chagas' heart disease: clinical-pathological correlation. **Front Biosc**, Tampa, v. 1, n. 8, e94-e109, jan. 2003.
- 13 DÁVILA, D. F. A modified and unifying neurogenic hypothesis can explain the natural history of chronic Chagas heart disease. **Int J Cardiol**, Amsterdam, v. 96, n. 2, p. 191-195, aug. 2004.
- 14 TALVANI, A. *et al.* Elevated concentrations of CCL-2 and tumor necrosis factor- α in chagasic cardiomyopathy. **Clin Infect Dis**, Chicago, v. 38, n. 7, p. 943-950, apr. 2004.
- 15 RIBEIRO, A. L. P. *et al.* Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. **Am Heart J**, St. Louis, v. 141, n. 2, p. 260-265, feb. 2001.
- 16 RIBEIRO, A. L. P. *et al.* Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. **Am J Cardiol**, New York, v. 89, n. 4, p. 414-418, feb. 2002.
- 17 CHAGAS, C.; VILELLA, E. Forma cardíaca da Trypanosomiase americana. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 5-61, 1922.
- 18 PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **Lancet Infect Dis**, New York, v. 1, n. 2, p. 92-100, sept. 2001.
- 19 RIBEIRO, A. L. P. *et al.* Vagal dysfunction in Chagas disease. **Int J Cardiol**, Amsterdam, v. 103, n. 2, p. 225-226, aug. 2005.
- 20 ANDRADE, Z. A. Patologia da Doença de Chagas. In: BRENER, Z., ANDRADE Z., BARRAL-NETO, M (ed). **Trypanosoma cruzi e a Doença de Chagas**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 12, p. 201-230.
- 21 MACHADO, C. R. *et al.* Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure – comparasion of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy. **Hum Pathol**, Philadelphia, v. 31, n. 1, p. 3-10, jan. 2000.

- 22 STERIN-BORDA, L., BORDA, E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of chagasic peripheral dysautonomia. **Ann N Y Acad Sci**, New York, v. 917, p. 273-280, nov. 2000.
- 23 RIBEIRO, A. L. P. *et al.* Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. **Int J Cardiol**, Amsterdam, v. 117, n. 1, p. 59-63, apr. 2007.
- 24 YI, G., MALIK, M. Heart rate variability analysis in general medicine. **Indian Pacing Electrophys J**, New Delhi, v. 3, n. 1, p. 34-40, jan-mar. 2003.
- 25 OLIVEIRA, E. *et al.* The Valsalva maneuver in Chagas disease patients without cardiopathy. **Int J Cardiol**, Amsterdam, v. 82, n.1, p. 49-54, jan. 2002.
- 26 RIBEIRO, A. L. P. *et al.* Estresse ortostático ativo e arritmia sinusal respiratória em chagásicos com função sistólica global do ventrículo esquerdo preservada. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 83, n. 1, p. 35- 39, jul. 2004.
- 27 KLEIGER, R. E. *et al.* Time-domain measurements of heart rate variability. In: MALIK, M., CAMM, A. J. (ed). **Heart rate variability**. New York: Futura, 1995. cap.3, p. 33-45.
- 28 MAIA, I. G. Novas Aplicações do Sinal Eletrocardiográfico: o Holter e o Sistema Nervoso Autônomo Cardíaco. In: SOUZA, O.F.; PEREIRA, L.S.M.; MAIA, I.G. **O Sistema Holter e Outros Métodos nas Arritmias Cardíacas**. 1 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. cap. 18, p.253-259.
- 29 RIBEIRO, M. P., BRUM, J. M., FERRARIO, C. M. Análise espectral da frequência cardíaca. Conceitos básicos e aplicação clínica. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 59, n. 2, p. 141-149, fev. 1992.
- 30 Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the european society of cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, Hagerstown, v. 93, n. 5, p. 1043-1065, mar. 1996.
- 31 JUNQUEIRA, Jr. L. F. Sobre o possível papel da disfunção autonômica na morte súbita associada à Doença de Chagas. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 429-434, jun. 1991.

- 32 RASSI Jr., A.; RASSI, S. G.; RASSI, A. Morte súbita na Doença de Chagas. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 76, n. 1, p. 75-85, jan. 2001.
- 33 TULPPO, M. P. *et al.* Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. **Am J Physiol**, Bethesda, v. 274, n. 2, p. H424-H429, feb. 1998.
- 34 ARAI, Y. *et al.* Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. **Am J Physiol**, Bethesda, v. 256, n. 1, p. H132-H141, jan. 1989.
- 35 FURLAN, R. *et al.* Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. **Cardiovasc Res**, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. 482-488, mar. 2003.
- 36 IELLAMO, F. *et al.* Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study. **Circulation**, Hagerstown, v. 102, n. 21, p. 2588-2592, nov. 2000.
- 37 SANDERCOCK, G. R. H., GROCOTT-MASON, R., BRODIE, D. A. Changes in short-term measures of heart rate variability after eight weeks of cardiac rehabilitation. **Clin Auton Res**, Steinkopff, v. 17, n. 1, p. 39-45, feb. 2007.
- 38 BUCHHEIT, M. *et al.* Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity. **Med Sci Sports Exerc**, Hagerstown, v. 36, n. 4, p. 601-605, apr. 2004.
- 39 ABASSI, Z. *et al.* Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. **Pharmacol Therap**, Oxford, v. 102, n. 3, p. 223-241, june 2004.
- 40 SILBERBACH, M.; ROBERTS, C. T. Natriuretic peptide signaling: molecular and cellular pathways to growth regulation. **Cell Signal**, Oxford, v. 13, n. 4, p. 221-231, apr. 2001.
- 41 LEVIN, E. R.; GARDNER, D. G.; SAMSON, W. K. Mechanisms to disease: natriuretic peptides. **N Engl J Med**, Waltham, v. 339, n. 5, p. 321-328, july 1998.

- 42 CLERICO A.; DEL RY, S.; GIANNESI, D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation on immunoassay methods. **Clin Chem**, Baltimore, v. 46, n. 10, p. 1529-1534, oct. 2000.

- 43 TALVANI, A. *et al.* Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in chagasic cardiomyopathy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 6, p. 645-649, oct. 2004.

- 44 GREWAL, J. *et al.* BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. **Eur J Heart Fail**, Amsterdam, v. 10, n. 3, p. 252-259, mar. 2008.

- 45 MOCELIN, A. O. *et al.* The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. **Eur J Heart Fail**, Amsterdam, v. 7, n. 5, p. 869-873, aug. 2005.

- 46 RIBEIRO, A. L. P. *et al.* Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. **Lancet**, London, v. 360, n. 9331, p. 461-462, aug. 2002.

- 47 KRÜGER, S. *et al.* Brain natriuretic peptide level predict functional capacity in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, New York, v. 40, n. 4, p. 718-722, aug. 2002.

- 48 JOURDAIN, P. *et al.* Bedside B-type natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**, Amsterdam, v. 5, n. 2, p. 155-160, mar. 2003.

- 49 CANDIA, A. M. VILLACORTA Jr., H.; MESQUITA, E. T. Ativação imuno-inflamatória na insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 89, n. 3, p. 201-208, sept. 2007.

- 50 GREIG, D. *et al.* Inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. **Rev Med Chil**, Santiago, v. 136, n. 6, p. 687-693, june 2008.

- 51 ADAMOPOULOS, S. *et al.* Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. **Eur Heart J**, London, v. 22, n. 9, p. 791-797, may 2001.

- 52 ZEN, K. *et al.* Analysis of circulating apoptosis mediators and proinflammatory cytokines in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. **Int Heart J**, Tokyo, v. 46, n. 2, p. 231-244, mar. 2005.
- 53 SHARON, J. Citocinas e Inflamação. In: SHARON, J. **Imunologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 8, p. 92-111.
- 54 BEHR, T. M. *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 is upregulated in rats with volume-overload congestive heart failure. **Circulation**, Hagerstown, v. 102, n. 11, p.1315-1322, sept. 2000.
- 55 ROLLINS, B. J. Chemokines. **Blood**, New York, v. 90, n. 3, p. 909-928, aug. 1997.
- 56 KOYANAGI, M. *et al.* Role of monocyte chemoattractant protein-1 in cardiovascular remodeling induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis. **Circulation**, Hagerstown, v. 102, n. 18, p. 2243-2248, oct. 2000.
- 57 LIBBY, P. Atheroma: more than much. **Lancet**, London, v. 348, s. 1, p. s4-s7, nov. 1996.
- 58 NIU, J. *et al.* Targeted cardiac expressed of soluble Fas prevents the development of heart failure in mice with cardiac-specific expression of MCP-1. **J Moll Cell Cardiol**, London, v. 40, n. 6, p. 810-820, june 2006.
- 59 OPASICH, C. *et al.* Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. **Eur Heart J**. London, v. 20, n. 16, p. 1191-1200, aug. 1999.
- 60 GIELEN, S. *et al.* Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, London, v. 12, n. 4, p. 393-400, aug. 2005.
- 61 HAMBRECHT, R. *et al.* Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. **Circulation**. Hagerstown, v. 98, n. 24, p. 2709-2715, dec. 1998.

- 62 [OMS] Organização Mundial da Saúde, CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde [Centro colaborador da OMS para a família de classificações internacionais, org.: coordenação da tradução: Cássia Maria Buchalla]. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo – EDUSP; 2003.
- 63 FARIAS, N.; BUCHALLA, C. M. A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da Organização Mundial da Saúde: conceitos, usos e perspectivas. **Rev Bras Epidemiol**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 187-193, jun. 2005.
- 64 ENRIGHT, P. L. The six-minute walk test. **Respir Care**, Dallas, v. 48, n. 8, p. 783-785, aug. 2003.
- 65 COOPER, K. H. A means of assessing maximal oxygen uptake: correlation between field and treadmill testing. **JAMA**, Chicago, v. 203, n. 3, p. 201-204, jan. 1968.
- 66 MCGAVIN, C. R.; GUPTA, S. P.; MCHARDY, G. J. R. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. **Br Med Journal**, London, v. 1, n. 3, p. 822-823, apr. 1976.
- 67 BUTLAND, R. J. A. *et al.* Two, six and 12-minute walking tests in respiratory disease. **Br Med Journal**, London, v. 284, n. 6329, p. 1607-1608, may 1982.
- 68 DEMERS, C. *et al.* Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. **Am Heart J**, St. Louis, v. 142, n. 4, p. 698-703, oct. 2001.
- 69 GUYATT, G. H. *et al.* The 6-minute walk test: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. **Can Med Assoc J**, Ottawa, v. 132, n. 15, p. 919-923, apr. 1985.
- 70 ZUGCK, C. *et al.* Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? **Eur Heart J**, London, v. 21, n. 7, p. 540-549, apr. 2000.
- 71 SOUSA, L. A. P. *et al.* Six-minute walk test in patients with cardiac pacemakers. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, Philadelphia, v. 28, n. 4, p. 253-257, july/aug. 2008.

- 72 DONALDSON, M. S.; SPEIGHT, N.; LOOMIS, S. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: An observational study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, Cleveland, v. 1, n. 7, 2001. Disponível em: www.biomedcentral.com. Acesso em: 12 maio 2008.
- 73 CORDOVA, F. *et al.* Stability of improvements in exercise performance and quality of life following bilateral lung volume reduction in severe COPD. **Chest**, Northbrook, v.112, n. 4, p. 907-15, oct. 1997.
- 74 O'BRIEN, A. *et al.* Effects of withdrawal of inhaled steroids in men with Severe irreversible airflow obstruction. **Am J Respir Crit Care Med**, New York, v. 164, n.3, p. 365-371, aug. 2001.
- 75 CRINER, G. J. *et al.* Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, New York, v.160, n. 6, p. 2018-2027, dec. 1999.
- 76 KERVIO, G.; CARRE, F.; VILLE, N. S. Reliability and intensity of the six-minute walk test in healthy elderly subjects. **Med Sci Sports Exerc**, Hagerstown, v. 35, n. 1, p. 169–174, jan. 2003.
- 77 MONTES DE OCA, M. *et al.* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Evaluación de la tolerancia al ejercicio utilizando tres tipos diferentes de pruebas de esfuerzo. **Arch Bronconeumol**, Barcelona, v. 35, n. 2, p. 69-74, feb. 2001.
- 78 NOONAN, V.; DEAN, E. Submaximal exercise testing clinical application and interpretation. **Phys Ther**, Vancouver, v. 80, n. 8, p.782-807, aug. 2000.
- 79 REJESKI, W. J. *et al.* Evaluating and understanding performance testing in COPD patients. **J Cardiopulm Rehabil**, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 79-88, mar. 2000.
- 80 SOLWAY, S. *et al.* A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. **Chest**, Northbrook, v. 119, n. 1, p. 256-270, jan. 2001.
- 81 STEELE, R. N. B. Timed walking tests of exercise capacity in chronic cardiopulmonary illness. **J Cardiopulm Rehabil**, Philadelphia, v. 16, n. 1, p. 25-33, jan. 1996.

- 82 BRITTO, R. R.; SOUSA, L. A. P. Teste de caminhada de seis minutos – uma normatização brasileira. **Fisioterapia em movimento**, Curitiba, v. 19, n. 4, p. 49-54, out./dez. 2006.
- 83 HAMILTON, D. M.; HAENNEL, R. G. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. **J Cardiopulm Rehabil**, Philadelphia, v. 20, n. 3, p.156-164, may 2000.
- 84 BITTNER, V. *et al.* Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. **JAMA**, Chicago, v. 270, n. 14, p.1702-1707, oct. 1993.
- 85 CAHALIN, L. P. *et al.* The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. **Chest**, Northbrook, v. 110, n.2, p. 325-332, aug. 1996.
- 86 GUIMARÃES, G. V. *et al.* Pode o teste ergoespirométrico de caminhada de seis minutos ser representativo das atividades habituais de pacientes com insuficiência cardíaca? **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 78, n. 6, p. 553-556, jun. 2002.
- 87 MIYAMOTO, S. *et al.* Clinical correlates and prognostic significance of six minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. **Am J Respir Crit Care Med**, New York, v. 161, n. 2, p. 487-492, feb. 2000.
- 88 STEFFEN, T. M.; HACKER, T. A.; MOLLINGER, L. Age and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: six-minute walk test, Berg balance scale, timed up & go test, and gait speeds. **Phys Ther**, Vancouver, v. 82, n. 2, p. 128-137, feb. 2002.
- 89 ENRIGHT, P. L. *et al.* A quick measure of functional status in elderly adults. **Chest**, Northbrook, v. 123, n. 2, p. 387-398, feb. 2003.
- 90 ATHANAZIO, R. A. *et al.* Pressure response in chagasic cardiomyopathy patients after using sildenafil. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 88, n. 3, p. 367-370, mar. 2007
- 91 VILAS-BOAS, F. *et al.* Bone marrow cell transplantation to the myocardium of the patient with heart failure due to Chagas disease. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 82, n. 2, p. 185-187, feb. 2004.

- 92 PITTA, F. *et al.* Activity monitoring for assessment of physical activities in daily life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Arch Phys Med Rehabil**, Philadelphia, v. 86, n.10, p. 1979-1985, oct. 2005.
- 93 TUDOR-LOCKE, C. *et al.* Utility of pedometers for assessing physical activity; construct validity. **Sports Med**, Auckland, v. 34, n. 5, p. 281-291, may 2004.
- 94 PITTA, F. *et al.* Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. **Chest**, Northbrook. v. 129, n. 3, p. 536-544, mar. 2006.
- 95 TUDOR-LOCKE, C. How many days of pedometer monitoring predict weekly physical activity in adults? **Prev Med**, New York, v. 40, n. 3, p. 293-298, mar. 2005.
- 96 PARDINI, R. *et al.* Validação do Questionário Internacional do Nível de Atividade Física (IPAQ – versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. **Rev Bras Cien Mov**, Brasília, v. 9, n. 3, p. 45-51, jul. 2001.
- 97 MATSUDO, S. *et al.* Nível de atividade física da população do estado de São Paulo: análise de acordo com o gênero, idade, nível socioeconômico, distribuição geográfica e de conhecimento. **Rev Bras Cien Mov**, Brasília, v. 10, n.4, p. 41-50, out. 2002.
- 98 MATSUDO, S. *et al.* Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Rev Bras Ativ Fis Saúde**, Londrina, v. 6, n. 2, p. 05-18, 2001.
- 99 HALLAL, P. C. *et al.* Physical activity in adults from two Brazilian areas: similarities and differences. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 573-580, mar-apr. 2005.
- 100 BENEDETTI, T. R. *et al.* Reprodutibilidade e validade do questionário internacional de atividade física (IPAQ) em homens idosos. **Rev Bras Med Esporte**, São Paulo, v. 13, n. 1, p.11-16, jan/fev. 2007.
- 101 BOTONI, F. A. *et al.* A randomized trial of carvedilol after rennin-angiotensin system inhibition in chronic chagas cardiomyopathy. **Am Heart J**, St. Louis, v. 153, n.4, p. 544.e1-544.e8, apr. 2007.

- 102 ATS STATEMENT: Guidelines for the six-minute walk test. **Am J Crit Care Med**, New York, v. 166, n. 1, p. 111-117, mar. 2002.
- 103 LÓPEZ, M. Pressão arterial. In: LÓPEZ, M.; LAURENTYS-MEDEIROS, J. **Semiologia médica: as bases do diagnóstico clínico**. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2001. v.1, cap. 18, p. 315-348.
- 104 LANG, R. M. *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **J Am Soc Echocardiogr**, St. Louis, v. 118, n. 12, p. 1440-1463, dec. 2005.
- 105 DAWSON, B.; TRAPP, R. G. **Bioestatística – básica e clínica**. 3 ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2003, 364 p.
- 106 KLEINBAUM, D.G. *et al.* Applied **Regression Analysis and Multivariable Methods**. 3 ed. Pacific Grove: Duxbury Press, 1997.
- 107 PIÑA, I. P. *et al.* Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association committee on exercise, rehabilitation, and prevention. **Circulation**, Hagerstown, v. 107, n. 8, p. 1210-1225, mar. 2003.
- 108 NORMATIZAÇÃO DOS EQUIPAMENTOS E TÉCNICAS DA REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR SUPERVISIONADA. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 83, n. 5, p. 448-454, nov. 2004.
- 109 OLIVEIRA, F. P.; PEDROSA, R. C. Ventilatory response during exercise among chronic Chagas cardiopathy patients. **São Paulo Med J**, São Paulo, v. 124, n. 5, p. 280-284, may 2006.
- 110 ROCHA, M. O. C. *et al.* Cardiovascular function in elderly patients with chronic chagasic cardiopathy. **Rev Soc Bras Med Trop**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 5, p. 545-550, set-out. 2003.
- 111 ROUL, G.; GERMAIN, P.; BAREISS, P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in the patients with NYHA class II or III chronic heart failure? **Am Heart J**, St. Louis, v. 136, n. 3, p. 449-457, sept. 1998.

- 112 MADY, C. *et al.* Maximal functional capacity in patients with Chagas cardiomyopathy without congestive heart failure. **J Car Fail**, Philadelphia, v. 6, n. 3, p. 220-224, sept. 2000.
- 113 OLIVEIRA, F. P.; PEDROSA, R. C., GIANELLA-NETO, A. Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas heart disease. **Arq Bras Cardiol.**, São Paulo, v. 75, n. 6, p. 490-498, dec. 2000.
- 114 KINUGAWA, T. *et al.* Neurohormonal determinants of peak oxygen uptake in patients with chronic heart failure. **Jpn Heart J**, Tokyo, v. 44, n. 5, p. 725-734, sept. 2003.
- 115 PASSINO C, *et al.* Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. **J Am Coll Cardiol**, New York, v. 47, n. 9, p. 1835-1839, may 2006.
- 116 HOGENHUIS, J. *et al.* Correlates of B-type natriuretic peptide and 6-min walk in heart failure patients. **Int J Cardiol**, Amsterdam, v. 108, n. 1, p. 63-67, mar. 2006.
- 117 MYERS, J. *et al.* Association of functional and health status measures in heart failure. **J Card Fail**, Philadelphia, v. 12, n. 6, p. 439-445, aug. 2006.
- 118 VAZ – TOSTES, V. T. **Correlação entre parâmetros clínicos, hemodinâmicos e eletrocardiográficos medidos pela ergometria e fração de ejeção de repouso avaliada pela ecocardiografia modo M em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica.** 160 f. Dissertação (mestrado em Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1993.
- 119 MEZZANI, A.; CORRÀ, U.; GIANNUZZI, P. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. **Heart Fail Rev**, Norwell, v. 13, n.1, p. 13-20, feb. 2008.
- 120 ADAMOPOULOS, S. *et al.* Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, New York, v. 39, n. 4, p. 653- 663, feb. 2002.

- 121 ANKER, S. *et al.* Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. **J Am Coll Cardiol**, New York, v. 30, n. 4, p. 997-1001, oct. 1997.
- 122 ANKER, S. *et al.* Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. **Eur Heart J**, London, v. 20, n. 9, p. 683-689, may 1999.
- 123 GUGGILAM, A. *et al.* TNF- α blockade decreases oxidative stress in the paraventricular nucleus and attenuates sympathoexcitation in heart failure rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, Bethesda, v. 293, n. 1, p. H599-H609, july 2007.
- 124 FARRÉ, L. A.; CASADO, S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction. **Hypertension**, Dallas, v. 38, n. 6, p. 1400-1405, dec. 2001.
- 125 DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **J Bras Patol Med Lab**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 343-350, out-dez. 2003.
- 126 GIELEN, S. *et al.* Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, New York, v. 42, n. 5, p. 861-868, sept. 2003.
- 127 REZENDE, L. A. *et al.* Temporal analysis of cardiac frequency variability in basal condition in elderly chagasic subjects in indeterminate form in endemic area. **Rev Soc Bras Med Trop**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 6, p. 703-706, nov-dez. 2003.
- 128 REZENDE, L. A. *et al.* Cardiac autonomic function in chagasic elderly patients in an endemic area: A time and frequency domain analysis approach. **Auton Neurosci**, Amsterdam, v. 131, n. 1-2, p. 94-101, jan. 2007.
- 129 CORREIA, D. *et al.* Cardiac autonomic modulation evaluated by heart interval variability is unaltered but subtly widespread in the indeterminate Chagas' disease. **Pacing Clin Electrophysiol**, New York, v. 30, n. 6, p. 772-780, june 2007.

- 130 KILAVUORI, K. *et al.* Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. **Eur Heart J**, London, v. 16, n. 4, p. 490-495, apr. 1995.
- 131 MALFATTO, G. *et al.* Short and long term effects of exercise training on the tonic autonomic modulation of heart rate variability after myocardial infarction. **Eur Heart J**, London, v. 17, n. 4, p. 532-538, apr. 1996.
- 132 BUCHEIT, M. *et al.* Heart rate variability and intensity of habitual activity in middle-aged persons. **Med Sci Sports Exerc**, Hagerstown, v. 37, n. 9, p. 1530-1534, sept. 2005.
- 133 GARET, M. *et al.* Relationship between daily physical activity and ANS in patients with CHF. **Med Sci Sports Exerc**, Hagerstown, v. 37, n. 8, p. 1257-1263, aug. 2005.
- 134 VIEBIG, R. F. Perfil de saúde cardiovascular de uma população adulta da região metropolitana de São Paulo. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 86, n. 5, p. 353-360, maio 2006.
- 135 CRAIG, C. L. *et al.* International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Med Sci Sports Exer**, Hagerstown, v. 35, n. 8, p. 1381-1395, aug. 2003.
- 136 TALVANI, A. *et al.* Levels of anti-M2 and anti-beta1 autoantibodies do not correlate with the degree of heart dysfunction in Chagas heart disease. **Microbes Infect**, Paris, v. 8, n. 9-10, p. 2459-2464, aug. 2006.
- 137 OLIVEIRA, J. S. M. A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation. **Am Heart J**, St. Louis, v. 110, n. 5, p. 1092-1098, nov. 1985.
- 138 BILLMAN, G. E.; SCHWARTZ, P. J.; STONE, H. L. The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. **Circulation**, Hagerstown v. 69, n. 6, p. 1182-1189, june 1984.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A



International Journal of Cardiology 125 (2008) 139–141

International Journal of
Cardiology

www.elsevier.com/locate/ijcard

Letter to the Editor

Six-minute walk test in Chagas cardiomyopathy

Lidiane Sousa^{a,b,c,d}, Fernando Antônio Botoni^{c,d}, Raquel R. Britto^a,
Manoel Otávio da Costa Rocha^d, Antonio Lúcio Teixeira Jr.^d, Mauro Martins Teixeira^c,
Adelina M. Reis^f, Bráulio Muzzi R. Oliveira^d, Antonio L. Ribeiro^{c,d,*}

^a Laboratório de Avaliação e Pesquisa em Desempenho Cardiorrespiratório, Departamento de Fisioterapia,
Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Serviço de Cardiologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

^d Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

^e Departamento de Bioquímica e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

^f Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

Received 29 November 2006; accepted 1 January 2007

Available online 30 March 2007

Abstract

We studied systematically, for the first time, the utility of the six-minute walk test (6MWT) in Chagas disease. The walked distance at 6MWT correlated negatively with the increased circulating levels of monocyte chemoattractant protein (MCP-1, $r = -0.358$, $p = 0.04$) and natriuretic peptide type B (BNP, $r = -0.349$, $p = 0.04$), as well as positively with ejection fraction deterioration ($r = 0.451$, $p = 0.004$), indicating that submaximal functional capacity of chagasic patients is related to the severity of the cardiopathy. 6MWT may constitute an auxiliary tool in the evaluation of the clinical status of Chagas disease patients.

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Chagas disease; Inflammation; Six-minute walk test

Chagas disease is a potentially lethal illness that affects nearly 20 million people in the Americas [1]. Left ventricular dysfunction, heart blocks and ventricular arrhythmias are the main presentations of Chagas cardiomyopathy, an illness with complex and partly unknown physiopathology. In previous studies, we have demonstrated that left ventricular (LV) deterioration is correlated with markers of both neurohumoral activation, as brain natriuretic peptide (BNP) levels [2] and of inflammatory activity, as monocyte chemoattractant protein (MCP-1), a member of the C–C chemokine family, specifically CCL-2 [3].

Six-minute walk test (6MWT) is an established tool routinely used in several conditions, as heart failure and pulmonary diseases, although its value and significance in Chagas disease patients remains to be established. In this study, we evaluated the usefulness of 6MWT in Chagas disease, studying its correlation with markers of hemodynamic, humoral and inflammatory severity of the cardiopathy.

This transversal study was conducted at the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, and the local Research Ethics Committee approved its protocol. Criteria for inclusion were the presence of two or more positive serological tests for *T. cruzi* and cardiomyopathy, considered to be present when at least three of the following criteria were fulfilled: left ventricular diastolic diameter (LVDD) > 55 mm, LVDD/corporal surface area (CSA) > 2.7 cm/m², left ventricular ejection fraction (LVEF) < 55% (Simpson's method), QRS interval > 120 ms, and/or echocardiographic evidence of diffuse

* Corresponding author. Rua Campanha, 98/101, Belo Horizonte, 30310-770, MG, Brazil. Tel.: +55 31 32879213; fax: +55 31 32847298.

E-mail address: tom@bc.ufmg.br (A.L. Ribeiro).

or segmental systolic wall motion abnormalities. Exclusion criteria were pregnancy, use of beta-blocker and the presence of cardiovascular or systemic disorders.

6MWT was performed according with international standards [4,5]. Echocardiographic evaluation was performed by an experienced echocardiographer using criteria established by the American Society of Echocardiography [6]. Samples for BNP analysis were placed in chilled tubes containing protease inhibitors using standard procedure. For the detection of MCP-1 in plasma, samples were diluted (1:3) in the appropriate assay buffer and used for ELISA determination as previously described [3].

After descriptive statistical analysis, mathematical transformation of non-normal data was performed to allow subsequent analysis. Pearson and Spearman correlation was carried out to evaluate associations between distance walked during 6MWT and levels of MCP-1, BNP, LVEF and functional class (New York Heart Association — NYHA). A *p* value of 0.05 was considered significant.

Thirty-eight patients with Chagas cardiomyopathy and left ventricular dilatation were evaluated, comprising 26 males and 12 females. Twenty-five patients were in NYHA functional class I, nine in class II and four in class III. Mean LVEF on was $45 \pm 14\%$. Table 1 displays the behavior of the variables studied.

In relation to associations studied, the distance covered during the 6MWT correlated with MCP-1 values ($r = -0.358$, $p = 0.04$) (Fig. 1A) and with BNP levels ($r = -0.349$, $p = 0.04$) (Fig. 1B). Moreover, the LVEF correlated with distance walked during 6MWT ($r = 0.451$, $p = 0.004$) (Fig. 1C). In regard to correlation between functional class and distance walked during 6MWT, it was not observed a significant association ($r = -0.130$, $p = 0.435$).

6MWT is a simple and inexpensive clinical tool used to assess functional capacity [7–9] and it has been used to predict mortality in patients with symptomatic heart failure caused by different ways [8]. In this sample of Chagas cardiomyopathy patients, we found that the walked distance correlated negatively with MCP-1 and BNP elevation, as well as positively with ejection fraction deterioration. Although these associations have been described in other conditions, this is the first study that evaluates this aspect in Chagas cardiomyopathy.

Chemokines are potent pro inflammatory and immune modulators that may play a role in the physiopathology of

Table 1
Characteristics of the sample of 38 Chagas cardiomyopathy patients

Age	48 ± 10 years
Height	164 ± 8.3 cm
Weight	62 ± 12.2 kg
Walked distance	504 ± 64 m
MCP-1	86.2 (56.3–119.2) ^a
BNP	33.9 (18.7–164.7) ^a

MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1; BNP — brain natriuretic peptide.

^a Median and interquartile ranges.

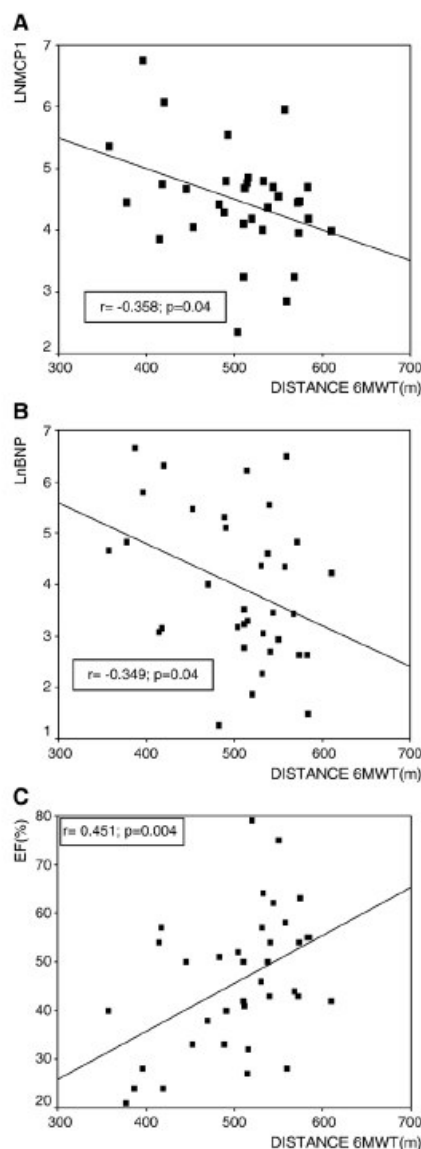


Fig. 1. Correlation between the distance walked during 6MWT and inflammatory (A — monocyte chemoattractant protein — MCP-1), neurohumoral (B — brain natriuretic peptide — BNP) and hemodynamic (C — left ventricular fraction ejection) variables in Chagas disease.

Chagas disease and other cardiopathies. Increased expression of chemokines, e.g., MCP-1, has been associated with more severe disease in patients with heart failure [10], including those with Chagas Disease [3]. Augmented levels of

inflammatory markers, as tumor necrosis factor- α , observed in heart failure due to several etiologies, including Chagas disease [3], may induce both respiratory and limb muscle weakness [11]. Indeed, respiratory and limb muscle weakness may have a key role in the quality of life impairment found in heart failure patients, since it can impair daily activities and reduce the distance walked during 6MWT. Since both elevated MCP-1 values and reduced walked distance could be observed in severe Chagas cardiomyopathy patients, it is an appealing hypothesis that increased level of circulating pro inflammatory chemokines could provoke respiratory and limb weakness and cause, then, reduced physical activity and dyspnoea. However, further studies are necessary to confirm that this mechanism occurs in Chagas disease.

Kuster et al. (2003), studying heart failure patients originated by other causes, found that BNP correlated well with the clinical severity of congestive heart failure and it was directly related to filling pressure, left ventricular function and exercise performance evaluated by 6MWT [12]. Indeed, elevation in BNP concentration in blood is a reliable indicator of systolic left ventricular dysfunction, the strongest predictor of morbidity and mortality in Chagas disease [13].

The existence of the correlation between LVEF with distance walked in 6MWT is a matter of controversy. Olsson et al. systematically reviewed this issue and found that LVEF and 6MWT were discordant in near 50% of the reported trials [14]. We hypothesize that a correlation could be established in our sample due to a wide range of values for the LVEF (21 to 79%).

Another controversial aspect, in the present study, was the absence of correlation between functional class (NYHA) and distance covered during 6MWT. This finding is in concordance with the systematic review performed by Olsson et al., that attributed this weak correlation between the functional class and the distance walked during 6MWT to the imprecision of the NYHA scale [13].

Concluding, the submaximal functional capacity of chagasic patients evaluated by the 6MWT is related to the severity of the cardiopathy, as assessed by hemodynamic, the humoral and inflammatory markers, suggesting that 6MWT

constitutes an auxiliary tool in the evaluation of the clinical status of Chagas disease patients.

References

- [1] WHO Expert Committee on the control of Chagas disease. Control of Chagas Disease; 1991. p. 1–95.
- [2] Ribeiro AL, Reis AM, Barros MV, et al. Brain natriuretic peptide in the diagnosis of systolic left ventricular dysfunction in Chagas disease. *Lancet* 2002;360:461–2.
- [3] Talvani A, Rocha MOC, Barcelos LS, Gomes YM, Ribeiro ALP, Teixeira MM. Elevated concentrations of CCL-2 and tumor necrosis factor- α in chagasic cardiomyopathy. *Clin Infect Dis* 2004;38:943–50.
- [4] Steele B. Timed walking tests of exercise capacity in chronic cardiopulmonary illness. *J Cardiopulm Rehabil* 1996;16:25–33.
- [5] ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7.
- [6] Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weiman A. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072–83.
- [7] Zugck C, Kruger C, Durr S, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000;21:540–9.
- [8] Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec William, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996;110:325–32.
- [9] Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003;123:87–98.
- [10] Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double blind placebo controlled study of the long term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:1499–506.
- [11] Reid MB, Lannergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor- α . *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:479–84.
- [12] Kuster GM, Tanner H, Printzen G, Suter TM, Mobaesi O, Hess OM. B-type natriuretic peptide for diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Swiss Med Wkly* 2003;132:623–8.
- [13] Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994;43:27–38.
- [14] Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JGF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2005;26:778–93.

APÊNDICE B

ARTICLE IN PRESS

IJCA-10867; No of Pages 3



ELSEVIER

International Journal of Cardiology xx (2008) xxx–xxx

International Journal of
Cardiology

www.elsevier.com/locate/ijcard

Letter to the Editor

Chagas disease alters the relationship between heart rate variability and daily physical activity

Lidiane Sousa^{a,b,c,d}, Manoel Otávio da Costa Rocha^d, Raquel Rodrigues Britto^a,
Federico Lombardi^c, Antonio L. Ribeiro^{c,d,*}^a Laboratório de Avaliação e Pesquisa em Desempenho Cardiorrespiratório, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil^b Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, MG, Brazil^c Cardiology Service, Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil^d Post-Graduation in Infectology and Tropical Medicine, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil^e Cardiologia, Ospedale San Paolo, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Milano, Via A. De Rudini, 8, 20142, Milano, Italy

Received 28 February 2008; accepted 1 March 2008

Abstract

Regular exercise training is considered to be capable of beneficially modifying the autonomic balance in healthy subjects. We studied the association between vagal HRV indexes and the level of physical activity in Chagas disease patients and control subjects. Although in controls habitual physical activity was closely associated with vagal HRV indexes, no relationship was found between IPAQ scores and HRV indexes in a Chagas disease group, suggesting that Chagas dysautonomia disrupted this potentially beneficial association.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Chagas cardiomyopathy; Lifestyle; Heart rate; Autonomic nervous system

Cardiac autonomic dysfunction has been extensively demonstrated in Chagas disease [1–3], a main cause of cardiomyopathy and death in Latin America [4]. Regular physical activity is widely believed to be capable of beneficially modifying the autonomic balance [5,6], but the effect of physical activity in autonomic function in Chagas disease is unknown. Therefore, the purpose of the present study was to investigate the association between HRV parameters, specifically vagal parameters, and the level of physical activity in Chagas disease and control subjects.

Sixty-two Chagas disease patients and 16 healthy individuals aged between 20 and 65 years without other

cardiac or systemic diseases gave their written informed consent and were included in the research protocol, which was approved by the Federal University of Minas Gerais Ethics Board. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short version-8 was used to evaluate the level self-reported activity [7–9]. Subjects were classified according to their answers on the frequency and intensity as sedentary, irregularly active, regularly active, and very active. Echocardiographic evaluation was performed by an experienced echocardiographer using criteria established by the American Society of Echocardiography [10].

Twenty-four-hour Holter monitoring was performed using a portable 3-channel cassette tape recorder (Dynamis, Cardios, São Paulo, Brazil). Analysis of HRV was performed when at least 18 h of good quality tracing and 85% or more sinus rhythm beats were available in a Burdick/DMI/Cardios Hospital Holter System (Spacelabs Burdick, Deerfield, Wisconsin) [11,12]. The following time-domain heart rate variability indexes were calculated: standard deviation of RR

* Corresponding author. Rua Campanha 98/101, Carmo, CEP 303 10770, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

E-mail addresses: antonio@net.em.com.br, tom@hc.ufmg.br (A.L. Ribeiro).

0167-5273/\$ - see front matter © 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ijcard.2008.03.024

Table 1
Clinical features, heart rate variability indexes and IPAQ scores of control and Chagas disease patient

	Controls (n=16)	Chagas disease (n=62)	p
Age (years)*	48±12	49±10	0.514
Sex (male/female)*	5/11	11/34	0.315
Body mass index (kg/m ²)*	27.3±3.8	25.8±3.9	0.246
LVEF (%)#	69 (65–70)	58 (53–66)	0.006
SDNN (ms)*	126±31	124±34	0.08
RMSSD (ms)#	43 (20–55)	26 (19–38)	<0.001
PNN50 (%)#	15 (0.90–27)	2.6 (0.71–10.07)	0.001
HF (ms ²)#	306 (131–928)	144 (53–194)	<0.001
LF (ms ²)#	563 (204–1511)	247 (74–498)	<0.001
IPAQ (SED/IA/RA/VA)*	2.6/6/2	3/21/32/6	0.58
FC (I/II/III/IV)*	(16/0/0/0)	(52/5/4/1)	0.23

Data are mean±SD(*), absolute numbers (♦) or median (Q1–Q3) (#), adjusted for age and mean RR interval, when appropriate, by ANCOVA of transformed data.

Significant values are in bold.

LVEF = left ventricular ejection fraction;

SDNN = standard deviation of normal NN intervals;

HRV = heart rate variability;

RMSSD = root mean square of successive difference in normal RR intervals;

PNN50 = percentage of successive differences above 50 ms;

HF = high frequency power;

LF = lower frequency power;

IPAQ = The International Physical Activity Questionnaire;

SED = sedentary; IA = irregularly active; RA = regularly active; VA = very active;

FC = functional class.

intervals (SDNN), square root of the mean of sum of squares of differences between adjacent RR intervals (RMSSD), and percentage of differences between adjacent normal intervals larger than 50 ms (pNN50). Spectral analysis of heart rate variability was computed using Fast Fourier transformation (Burdick HRV software) and was expressed as total power (0.01–1.00 Hz) and low (0.04–0.15 Hz) and high (0.15–0.40 Hz) frequency components. In order to minimize heart rate variability non-stationary oscillations, spectral analysis was performed during sleep in a 5-min good quality segment without ectopic beats at low resting heart rate.

Data obtained from continuous variables are expressed as mean±standard deviation and from categorical variables are expressed as proportions. Non-normal data was mathematically transformed to allow subsequent analysis, which consisted of standard statistical tests. In order to compare the strength of the correlation between HRV indexes and physical activity level measurements in Chagas disease patients and controls, we applied the method proposed by Kleinbaum et al. [13]. Since the RR interval correlated significantly with many of the indexes studied in multiple linear regression models, covariance analysis (ANCOVA) was used when necessary. A *p* value of <0.05 was considered significant.

The clinical characteristics and HRV indexes of Chagas disease patients and healthy control subjects are presented in Table 1. Both groups had similar gender distribution and mean age, but Chagas disease patients had slightly lower left

ventricular ejection fraction. Chagas disease patients displayed reduced HRV indexes when compared to controls. In the control group, there were strong correlations between IPAQ scores and HRV indexes SDNN ($r=0.77$, $p=0.001$); RMSSD ($r=0.75$, $p=0.001$); pNN50 ($r=0.83$, $p=0.001$); and HF ($r=0.79$, $p=0.001$). On the other hand, this association was not observed in the Chagas disease group. The correlation coefficients between the IPAQ scores and each indexes were significantly different for the control and the Chagas disease group (Table 2).

In the present study, we investigated the association between habitual activity and HRV indexes in healthy subjects and Chagas disease patients using the IPAQ, an instrument that evaluate physical activity level independently of the performance context, computing occupational, leisure, and other daily life activities [8]. In the control group, we observed significant and robust correlation (r values above 0.7) between habitual activity and HRV vagal parameters. This was an expected result, since, in normal subjects, regular physical activity improves vagal HRV indexes [14–16]. Indeed, this physical activity-induced shift in autonomic balance towards vagal predominance is a putative explanation for the beneficial effect of regular exercise on survival in the general population [17,18] and in patients with cardiac disease [19].

The very unique feature of our study is that Chagas disease patients did not display significant correlation between IPAQ scores and HRV indexes: all coefficients were remarkably low (r values below 0.15), suggesting that the vagotonic effect of the activity level was lost in this pathology. These differences in IPAQ/HRV index correlation coefficients of Chagas disease and control subjects were numerically expressive and statistically significant and seems to be another manifestation of the cardiac dysautonomia observed in Chagas disease [1–3]. Sudden cardiac death is particularly frequent in Chagas disease and may occur during habitual exercise, a fact described nearly a century ago by Chagas and Villela in their original descriptions of Chagas cardiopathy [20]. In these patients, the sympathetic activation present during exercise and in the early

Table 2
Correlation coefficients between IPAQ score and heart rate variability indexes and comparison of coefficients obtained in controls and Chagas disease groups

	Controls (n=16)	Chagas disease (n=62)	Comparison of coefficients (<i>p</i> values)
IPAQ/SDNN	0.77 (0.001)	0.13 (0.31)	0.003
IPAQ/RMSSD	0.75 (0.001)	0.02 (0.98)	<0.001
IPAQ/PNN50	0.83 (0.001)	0.10 (0.42)	<0.001
IPAQ/HF	0.79 (0.001)	0.05 (0.67)	<0.001
IPAQ/LF	0.45 (0.070)	0.05 (0.73)	0.150

Data are Spearman and *p* values in brackets. Significant values are in bold.

IPAQ = The International Physical Activity Questionnaire;

SDNN = standard deviation of normal NN intervals;

RMSSD = root mean square of successive difference in normal RR intervals;

PNN50 = percentage of successive differences above 50 ms;

HF = high frequency power;

LF = low frequency power.

recovery phase unopposed by vagal modulation might favour cardiac electrical instability. If confirmed in prospective studies, this lack of correlation between physical activity and vagal modulation might affect our view of physical training as a potentially protective cardiovascular intervention in Chagas disease.

Some limitations of the present study should be pointed out. The cross-sectional design of the study precludes further causal inferences. IPAQ is a subjective method and further investigation with objective methods such as accelerometers and pedometers might validate the results. Furthermore, it is important to recall that none of the patients was enrolled in cardiac rehabilitation programs.

In conclusion, habitual physical activity was closely associated with vagal HRV indexes in healthy subjects. No relationship was found between IPAQ scores and HRV indexes in a Chagas disease group, suggesting that Chagas dysautonomia disrupted this potentially beneficial association. The clinical and physiopathological consequences of these original findings must be evaluated in prospective studies.

References

- [1] Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J* 2001;141(2):260–5.
- [2] Ribeiro AL, Lombardi F, Sousa MR, et al. Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 2002;89(4):414–8.
- [3] Ribeiro AL, Lombardi F, Sousa MR, Rocha MO. Vagal dysfunction in Chagas disease. *Int J Cardiol* 2005;103(2):225–6.
- [4] Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(4):727–43.
- [5] Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, et al. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res* 1993;27(3):482–8.
- [6] Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256(1 Pt 2):H132–41.
- [7] Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381–95.
- [8] Hallal PC, Victora CG, Wells JC, Lima RC. Physical inactivity: prevalence and associated variables in Brazilian adults. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(11):1894–900.
- [9] Viebig RF, Valero MP, Araujo F, Yamada AT, Mansur AJ. Cardiovascular health profile of an adult population from the metropolitan region of Sao Paulo. *Arq Bras Cardiol* 2006;86(5):353–60.
- [10] Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2(5):358–67.
- [11] Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93(5):1043–65.
- [12] Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6(3):245–9.
- [13] Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. Applied regression analysis and multivariable methods. 3 ed. Pacific Grove: Duxbury Press; 1997.
- [14] Buchheit M, Platat C, Oujaa M, Simon C. Habitual physical activity, physical fitness and heart rate variability in preadolescents. *Int J Sports Med* 2007;28(3):204–10.
- [15] Buchheit M, Simon C, Charloix A, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G. Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(9):1530–4.
- [16] Buchheit M, Simon C, Viola AU, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G. Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(4):601–5.
- [17] Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993;328(8):533–7.
- [18] Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006;174(6):801–9.
- [19] Billman GE. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *J Appl Physiol* 2002;92(2):446–54.
- [20] Chagas C, Villela E. Cardiac form of American trypanosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1922;14(1):5–91.


ANEXO A

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP**Parecer nº. ETIC 359/04****Interessado: Prof. Dr. Manoel da Costa Rocha**
Faculdade de Medicina - UFMG**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 13 de outubro de 2004, o projeto de pesquisa intitulado « **Avaliação da Função Hemodinâmica e Endotelial, das Respostas Neuro-Hormonais e Inflamatórias em Pacientes Chagásicos com Miocardiopatia Dilatada, sob Tratamento Clínico Otimizado com e sem Bloqueio Beta-Adrenérgico com Carvedilol** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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



Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO B

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 0234/06

Interessado: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou, *ad referendum*, no dia 11 de setembro de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Análise da correlação entre atividade física habitual e variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com Doença de Chagas**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO C


**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA –
VERSÃO CURTA -**

Nome: _____

Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL – CELAFISCS -
 INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL
 Tel-Fax: – 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br
 Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____ horas _____ minutos

PERGUNTA SOMENTE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO

5. Você já ouviu falar do Programa Agita São Paulo? () Sim () Não

6.. Você sabe o objetivo do Programa? () Sim () Não

ANEXO D



CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA IPAQ

1. MUITO ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

- a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão
- b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.

2. ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

- a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; **ou**
- b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou
- c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).

3. IRREGULARMENTE ATIVO: aquele que realiza atividade física porém insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa). Este grupo foi dividido em dois sub-grupos de acordo com o cumprimento ou não de alguns dos critérios de recomendação:

IRREGULARMENTE ATIVO A: aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade:

- a) Frequência: 5 dias /semana **ou**
- b) Duração: 150 min / semana

IRREGULARMENTE ATIVO B: aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.

4. SEDENTÁRIO: aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

Exemplos:

Indivíduos	Caminhada		Moderada		Vigorosa		Classificação
	F	D	F	D	F	D	
1	-	-	-	-	-	-	Sedentário
2	4	20	1	30	-	-	Irregularmente Ativo A
3	3	30	-	-	-	-	Irregularmente Ativo B
4	3	20	3	20	1	30	Ativo
5	5	45	-	-	-	-	Ativo
6	3	30	3	30	3	20	Muito Ativo
7	-	-	-	-	5	30	Muito Ativo

F = Frequência – D = Duração

