



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

ERICA MARIA DIFERENZ

ASSOCIAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA COM MARCADORES DE
ATEROCLEROSE SUBCLÍNICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS
CRÔNICA

RIO DE JANEIRO

2025

ERICA MARIA DIFERENZ

ASSOCIAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA COM MARCADORES DE
ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS
CRÔNICA

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação do Mestrado
Profissional em Ciências
Cardiovasculares, do Instituto Nacional
de Cardiologia, como requisito à
obtenção do título de Mestre em
Ciências Cardiovasculares.

Orientador (a): Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano

Coorientador (a): Prof. Dr. Daniel Arthur Barata Kasal

RIO DE JANEIRO

2025

D569a Diferenz, Erica Maria.

Associação entre o nível de atividade física com marcadores de aterosclerose subclínica em pacientes com doença de chagas crônica/ Erica Maria Diferenz – Rio de Janeiro, 2025.

75 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares. Instituto Nacional de Cardiologia – INC)

1. Doença de Chagas. 2. Espessura médio-intimal de carótida comum. 3. Placa aterosclerótica carotídea. I. Título.

ERICA MARIA DIFERENZ

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA COM MARCADORES DE
ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS
CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares, do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Aprovado em: 30 de junho de 2025

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Jr
Membro interno (presidente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Roberto Magalhães Saraiva
Membro externo
INI / Fiocruz

Prof.^a Dr.^a Fabiula Schwartz de Azevedo
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Pablo Marino Correa Nascimento
Membro interno (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dr.^a Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes
Membro externo (suplente)
INI / Fiocruz

Esta dissertação de mestrado é dedicada aos meus pais. Vocês são o meu modelo de amor, coragem e perseverança. Sempre estiveram ao meu lado, me incentivando nos estudos e me apoiando nos momentos bons e ruins. Obrigada. Com amor

Erica Maria Diferenz

AGRADECIMENTOS

Expresso meus agradecimentos aos orientadores, Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano e Prof. Dr. Daniel Arthur Barata Kasal, por acreditarem em meu potencial e compreenderem os meus desafios no processo. A orientação foi fundamental para a realização deste trabalho. Também sou grata à minha família: minha mãe, Maria Aparecida Garcia Diferenz, meu pai, Otto Abreu Diferenz, minha filha, Cecília Diferenz Ribeiro, por todo o amor e compreensão da minha ausência. Sem o carinho deles, não teria sido possível chegar até aqui. Agradeço aos colegas de mestrado do INC e colegas do grupo de pesquisa sob a orientação do Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano, pelo apoio em momentos de desafio acadêmico. A presença de vocês foi fundamental para alcançar meus objetivos. Por fim, agradeço aos funcionários do INC, pela atenção e profissionalismo. A colaboração da equipe do INC foi fundamental para que eu pudesse concluir esta dissertação.

O sucesso não acontece por acaso. É trabalho duro, perseverança, aprendizado, estudo, sacrifício e, acima de tudo, amor pelo que você está fazendo ou aprendendo a fazer.

Pelé (jogador de futebol brasileiro)

RESUMO

Introdução: A doença de Chagas (DC) é uma infecção parasitária causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*). O perfil clínico-epidemiológico da DC tem se modificado ao longo dos últimos anos, com migração de grande parte dos indivíduos de zonas rurais para centros urbanos, facilitando a mudanças no estilo de vida, como baixos níveis de atividade física (AF), o que pode estar associado a alterações na saúde cardiovascular. **Objetivos:** O presente estudo teve como objetivo investigar a associação entre níveis de AF com marcadores de aterosclerose subclínica (espessura da camada médio-intimal da artéria carótida comum [ECMI], presença de placa aterosclerótica carotídea [PAC] e quantidade de tecido adiposo epicárdico [TAE]) em pacientes com DC. **Método:** Trata-se de um estudo transversal incluindo pacientes com sorologia positiva para DC por meio de dois métodos distintos. O nível de AF foi determinado através do questionário IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) versão curta. A ECMI e PAC foram verificadas por exame de ecodoppler das artérias carótidas. A quantidade de TAE foi avaliada pelo ecocardiograma transtorácico ao final da sístole. Variáveis sociodemográficas, clínicas e de estilo de vida foram consideradas como covariáveis. Modelos de regressão linear não ajustados e ajustados foram calculados para determinar a associação entre os níveis de AF com ECMI, a presença de PAC e a quantidade de TAE. **Resultados:** A mediana de idade foi de 62 anos, com maioria de mulheres (56,5%) e predominância de escolaridade inferior a nove anos de estudo (67,6%). A mediana do nível de atividade física total foi de 1.548,0 METs x min/semana, enquanto a de atividade física moderada a vigorosa foi de 720,0 METs x min/semana. A mediana da ECMI foi de 0,65 mm à esquerda e 0,66 mm à direita. Observou-se que 46,4% dos participantes apresentavam PAC. A mediana da TAE foi de 5,0 mm. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre aumento dos níveis de AF com menor ECMI, menor quantidade de PAC e menor TAE após ajustes por potenciais variáveis de confundimento. **Conclusões:** O nível de AF não se associou com os marcadores de aterosclerose subclínica em indivíduos com DC crônica.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Espessura Intima-Media Carotídea, Placa aterosclerótica carotídea, Tecido adiposo epicárdico.

ABSTRACT

Introduction: Chagas disease (CD) is a parasitic infection caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). The clinical and epidemiological profile of CD has changed over the last decades, with a large proportion of individuals migrating from rural areas to urban centers, contributing to lifestyle changes such as lower levels of physical activity (PA), which may be associated with cardiovascular health changes. **Objectives:** This study aimed to investigate the association between PA levels with markers of subclinical atherosclerosis (carotid intima-media thickness [CIMT], presence of carotid atherosclerotic plaque [CAP], and the amount of epicardial adipose tissue [EAT]) in patients with CD. **Methods:** This was a cross-sectional study including patients with a positive serological diagnosis for CD confirmed by two distinct methods. PA levels were assessed using the IPAQ short version (International Physical Activity Questionnaire) questionnaire. CIMT and CAP were evaluated via carotid artery Doppler ultrasound. EAT was measured by transthoracic echocardiography at end-systole. Sociodemographic, clinical, and lifestyle variables were considered as covariates. Both unadjusted and adjusted linear regression models were used to determine the association between PA levels and CIMT, CAP presence, and EAT. **Results:** The median age was 62 years, with a predominance of women (56.5%) and a high percentage of participants with less than nine years of schooling (67.6%). The median total PA level was 1,548.0 MET-min/week, while moderate-to-vigorous PA had a median of 720.0 MET-min/week. Median CIMT was 0.65 mm on the left and 0.66 mm on the right. CAP was present in 46,4% of participants. The median EAT was 5.0 mm. No statistically significant associations were found between higher PA levels and lower CIMT, lower CAP, or lower EAT after adjustment for potential confounding variables. **Conclusions:** The level of PA physical activity was not associated with subclinical markers of atherosclerosis in individuals with chronic CD.

Keywords: Chagas disease, Carotid Intima-Media Thickness, Carotid Atherosclerotic plaque, Epicardial adipose tissue.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1. Inseto triatomíneo, popularmente chamado de barbeiro.....	17
Figura 2. Distribuição global dos casos de doença de Chagas, com base em estimativas oficiais.....	23
Figura 3. Ecodoppler da artéria carótida direita com placa de ateroma em bulbo	30
Figura 4. Ecodoppler da artéria carótida comum distal com medida da ECMI.....	32
Figura 5. Estudo CAPS.....	34
Figura 6. Estudo ELSA-Brasil.....	34
Figura 7. Estudo MESA-Brasil.....	35
Figura 8. Ecocardiograma transtorácico mostrando área de tecido adiposo epicárdico na parede livre do ventrículo direito.....	38
Figura 9. Gráfico ácclico direcionado para associação entre atividade física e ECMI, PAC e TAE.....	46
Figura 10. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.....	47
Figura 11. Forest Plot para associações ajustadas entre AF total (contínuo por 100 MET x min/semana) com TAE, ECMI e presença de PAC nos diferentes subgrupos de sexo, idade e estágio da CCC.....	55

Quadros

Quadro 1. Estadiamento da CCC.....	22
------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos pacientes estratificados por tercís do nível total de atividade física.....	49
Tabela 2. Características de ECMI, PAC e TAE estratificadas por grupos de sexo, idade, e estágio de CCC (n=349).....	52
Tabela 3. Estimativa da associação entre nível de AF total, ECMI, PAC e TAE em indivíduos com DC crônica (n=349).....	53
Tabela 4. Estimativa da associação entre nível de AF moderada-vigorosa com ECMI, PAC e TAE em indivíduos com DC crônica (n=349).....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	acidente vascular encefálico
AF	atividade física
CCC	cardiomiopatia chagásica crônica
DAC	doença arterial coronariana
DCV	doença cardiovascular
DC	doença de Chagas
ECMI	espessura da camada médio-intimal
FI	forma indeterminada
GAD	gráfico acíclico direcionado
HDL	high density lipoprotein ou lipoproteína de alta densidade (em português)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	índice de massa corporal
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire ou Questionário Internacional de Atividade Física (em português)
LDL	low density lipoprotein ou lipoproteína de baixa densidade (em português)
SUS	Sistema Único de Saúde
TAE	tecido adiposo epicárdico
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanossoma cruzi</i>
MET	equivalentes metabólicos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAC	placa aterosclerótica carotídea
QV	qualidade de vida

RedCap Research Eletronic Data Capture

SNC sistema nervoso central

TCLE termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 DOENÇA DE CHAGAS.....	17
2.1.1 Conceito.....	17
2.1.2 Formas de transmissão.....	18
2.1.2.1 Vetorial.....	18
2.1.2.2 Oral.....	18
2.1.2.3 Vertical.....	19
2.1.2.4 Transfusão de sangue ou transplante de órgãos/tecidos.....	19
2.1.2.5 Acidente com material biológico.....	19
2.1.3 Fases e formas clínicas.....	20
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS.....	22
2.3 ATIVIDADE FÍSICA NA DOENÇA DE CHAGAS.....	24
2.4 ATEROSCLEROSE NA DOENÇA DE CHAGAS.....	27
2.5 ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL DA ARTÉRIA CARÓTIDA COMUM.....	31
2.6 TECIDO ADIPOSEO EPICÁRDICO.....	36
3 JUSTIFICATIVA.....	38
4 OBJETIVOS.....	39
4.1 OBJETIVO GERAL.....	39
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	39
5 MÉTODO.....	40
5.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	40
5.2 COLETA DE DADOS.....	40
5.3 PROCEDIMENTOS DE AFERIÇÃO.....	41
5.3.1 Variáveis sociodemográficas.....	41
5.3.2 Variáveis relacionadas ao estilo de vida.....	41
5.3.3 Variáveis antropométricas e clínicas.....	42
5.3.4 Espessura da camada médio intimal das artérias carótidas.....	43

5.3.5 Presença de placa carotídea.....	44
5.3.6 Gordura epicárdica.....	44
5.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	44
5.5 ANÁLISE DE DADOS.....	45
6 RESULTADOS.....	47
7 DISCUSSÃO	56
8 CONCLUSÃO.....	59
9 PRODUTO RELACIONADO A DISSERTAÇÃO	59
REFERÊNCIAS.....	60
ANEXOS	70

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), também conhecida como tripanossomíase americana, é uma doença infecciosa parasitária, causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*), descoberta por Carlos Chagas em 1909 (1, 2). É reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença negligenciada, grupo de doenças que recebe atenção insuficiente de governos e órgãos de saúde. A DC é endêmica na América Latina, entretanto, devido à globalização e ao aumento da migração, atingiu outras regiões como a América do Norte, Europa, Japão e Austrália, transformando-se de doença local para uma questão de saúde pública global (3-6).

A principal manifestação clínica da DC, a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), ocorre em 20-40% dos indivíduos infectados, associada a elevados níveis de morbidade e mortalidade (7). Esta condição caracteriza-se por manifestações clínicas tais como arritmias, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico (AVE), bloqueio do sistema de condução do coração, tromboembolismo e morte súbita (8). Em um cenário endêmico, a transmissão continua ao longo do tempo, resultando em um padrão de aumento da prevalência tanto de infecção quanto de cardiomiopatia com o aumento da idade (8, 9). Além disso, a morte súbita é um dos fenômenos mais característicos da DC devido arritmias ventriculares malignas (10). As principais complicações não cardíacas da DC são megaesôfago e megacólon, que podem acontecer em torno de 10 a 20% dos casos (4, 11).

A DC segue no século XXI acometendo principalmente pessoas com maior vulnerabilidade social, podendo gerar graves impactos físicos (em especial morte e incapacitação permanente), psicológicos (como medo e estigma) e socioeconômicos, com reflexos diretos e indiretos na qualidade de vida (12). A carga econômica gerada pela DC nos sistemas de saúde e para a sociedade é expressiva, igualando-se ou superando a de outras doenças mesmo em áreas não endêmicas. Uma proporção substancial da carga econômica é consequente à perda de produtividade pela morbimortalidade precoce induzida, particularmente, pela CCC. Assim, superar as barreiras de acesso ao diagnóstico e tratamento com a adequada implementação da atenção integral às pessoas com DC reduziria a ocorrência de complicações crônicas e os custos associados aos sistemas nacionais de saúde, com impacto benéfico para toda a sociedade (12).

Apesar dos grandes avanços observados em relação à estratificação de risco e tratamento da DC, ainda se torna necessário aperfeiçoar o manejo clínico dos pacientes, utilizando intervenções que considerem a fisiopatologia da doença (5, 6, 12). Publicações recentes, indicam a premente necessidade de se adotar políticas abrangentes em termos de saúde pública para controle eficaz da transmissão da infecção pelo *T. cruzi* e de se alcançar um nível otimizado de atendimento aos indivíduos já infectados, com foco em oportunização tanto diagnóstica como terapêutica (12).

Nas últimas décadas, o perfil clínico epidemiológico da DC tem se modificado, com migração de grande parte dos pacientes de zonas rurais para grandes centros urbanos, facilitando a exposição a estilos de vida inadequados, como baixos níveis de atividade física (AF), que predispõem a maior acúmulo de placa aterosclerótica e, conseqüentemente, a maior risco para doenças cardiovasculares. Apesar dos benefícios amplamente conhecidos, baixos níveis de AF são encontrados em indivíduos com condições crônicas de saúde, incluindo DC (13, 14). Nesse sentido, acumulam-se evidências epidemiológicas indicando que menores níveis de AF encontram-se associados à maior morbidade e mortalidade por todas as causas e causas cardiovasculares em adultos (15). Entretanto, estudos que avaliem a associação dos níveis de AF com parâmetros de saúde cardiovascular em indivíduos com DC ainda são escassos na literatura.

Por ser considerada um importante fator de risco para a saúde cardiovascular, torna-se necessário avaliar se maiores níveis de AF encontram-se associados com os marcadores de aterosclerose subclínica, tais como espessura da camada médio-intimal (ECMI), da artéria carótida comum, a presença de placa aterosclerótica carotídea (PAC) e a quantidade de tecido adiposo epicárdico (TAE) em pacientes com DC crônica. Neste trabalho, apresentamos a seguinte pergunta de investigação: Existe associação entre níveis de AF com ECMI da artéria carótida comum, presença de PAC e quantidade de TAE em pacientes com DC crônica? Os resultados do presente estudo pretendem colaborar com outros trabalhos e discussões sobre o tema, ampliando o conhecimento da DC, facilitando a elaboração de estratégias de intervenção em saúde que promovam melhora dos hábitos de vida e melhora dos padrões de saúde cardiovascular da população estudada.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA DE CHAGAS

2.1.1 Conceito

A DC é uma infecção parasitária aguda e crônica, sistêmica, causada pelo protozoário *T. cruzi*, descoberta por Carlos Chagas em 1909, com algumas das manifestações mais graves afetando o sistema cardiovascular. A transmissão ocorre por insetos hemípteros, que são triatomíneos de nomes diferentes em diferentes regiões nas Américas, tais como "vinchucas", "pitos", "chirimachas" e "barbeiros (1-3) (Figura 1)(16).



Figura 1. Inseto triatomíneo, popularmente chamado de barbeiro. (*Triatoma infestans*).
Fonte: Menezes M. Encontrou um inseto transmissor da doença de Chagas? Veja o que fazer. [imagem na internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2024 [citado 2024 ago 12] Disponível em: <https://fiocruz.br/noticia/2024/01/encontrou-um-inseto-transmissor-da-doenca-de-chagas-veja-o-que-fazer> (16).

Aproximadamente 30% dos pacientes desenvolvem CCC, que pode levar a complicações, como AVE, distúrbios do ritmo e insuficiência cardíaca (1, 4, 8). Por outro lado, a forma digestiva da doença é menos comum, atingindo em torno de 10% dos indivíduos infectados.

A DC é uma doença tropical com crescente disseminação global nos últimos anos, estigmatizante, associada à pobreza, negligenciada, com estimativa de 6 a 8 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo. Possui elevada carga de

morbimortalidade e impacto dos pontos de vista físico, psicológico, social e econômico, com reflexos diretos e indiretos na qualidade de vida, representando um importante problema de saúde pública no Brasil, com diferentes cenários regionais (8, 12, 17, 18).

A carga econômica gerada pela DC nos sistemas nacionais de saúde e para a sociedade é expressiva, igualando-se ou superando a de outras doenças, mesmo em áreas não endêmicas. Uma proporção substancial da carga econômica é consequente à perda de produtividade pela morbimortalidade precoce induzida, particularmente, pela CCC (12).

2.1.2 Formas de Transmissão

2.1.2.1 Vetorial

O *T. cruzi* é um parasito hemoflagelado transmitido principalmente pela forma direta ou vetorial, quando ocorre o contato entre os dejetos do vetor infectado e uma ferida ou mucosa. O triatomíneo é contaminado ao sugar o sangue de pessoas ou animais infectados. O vetor transmissor é da ordem Hemiptera, família Reduviidae, subfamília Triatominae. O parasito é multi-hospedeiro capaz de infectar dezenas de espécies de mamíferos silvestres e domésticos, que em geral estão expostos e sua infecção normalmente precede a do homem (9, 12). A transmissão da DC por vetores domiciliados (principal espécie *Triatoma infestans*) e via transfusão de sangue foi interrompida no Brasil em 2006 (19).

2.1.2.2 Oral

A transmissão também pode ocorrer pela ingestão de alimentos ou bebidas contaminadas com triatomíneos ou seus dejetos. Apesar de o suco gástrico ter a capacidade de destruir grande quantidade dos parasitas, parte é capaz de evadir-se desta ação, mediante mecanismos químicos de proteção externa, o que possibilita sua penetração através da mucosa intestinal. A transmissão oral geralmente está associada a surtos, mas também pode ocorrer em casos isolados. Surtos de transmissão oral parecem ter associação com uma maior incidência de miocardite e maior letalidade do que as infecções transmitidas por vetores (9, 11, 17, 20). É a forma mais comum de transmissão da DC no Brasil atualmente (21) e representa a principal

causa de doença aguda em vários países, pois em 2006 foi interrompida a transmissão da DC por vetores domiciliados e via transfusão no Brasil (19, 22).

2.1.2.3 Vertical

Estima-se que o risco global de infecção congênita por *T. cruzi* ocorra em 5% das crianças nascidas de mães infectadas (6, 11, 23). A transmissão é realizada através da passagem do *T. cruzi* da mãe para seu bebê, em qualquer período da gestação ou durante o parto. A parasitemia materna elevada aumenta a chance de contaminação do feto. A maioria dos recém-nascidos afetados permanece assintomática; no entanto, pelo menos 10% apresentam hepatoesplenomegalia, sepse, insuficiência respiratória, baixo peso ao nascimento ou parto prematuro. Enquanto as outras vias de transmissão estão diminuindo de importância devido a intervenções bem-sucedidas, a transmissão congênita tornou-se proporcionalmente mais relevante (6, 11, 12). Em alguns locais, principalmente no Cone Sul, é responsável por cerca de um terço das novas infecções, representando o principal modo de transmissão em áreas não endêmicas (6, 17).

2.1.2.4 Transfusão de sangue ou transplante de órgãos/tecidos

A transmissão de *T. cruzi* em transfusões de sangue ou transplante de órgãos/tecidos teve amplificação pelo processo de urbanização da DC no Brasil e em outros países endêmicos na América Latina. Nas últimas décadas, se estabeleceu a obrigatoriedade da triagem clínico-epidemiológica e sorológica na maioria dos países endêmicos, com rápida redução do risco da transmissão via transfusional e por doação de órgãos da DC em toda a América Latina (11, 12). A infecção pelo *T. cruzi* após transplante de órgãos é uma complicação incomum que pode ocorrer pode resultar em doença grave ou morte (24, 25). A transfusão de sangue após 1992 é considerada como sem risco de transmissão da DC. (19).

2.1.2.5 Acidente com material biológico

O acidente com material biológico ocorre principalmente em laboratórios, pelo contato da pele ferida ou da mucosa com o material contaminado, principalmente em laboratórios que trabalham com culturas do parasita ou inoculação de animais (6).

Cuidados especiais devem ser tomados ao usar agulhas e outros objetos perfurocortantes de forma a evitar a possibilidade de contaminação (9, 11, 12).

2.1.3 Fases e formas clínicas

A DC apresenta fase inicial aguda com duração de aproximadamente 8 a 12 semanas, que pode manifestar ou não sintomas, e fase crônica, a qual pode se manifestar de quatro formas: indeterminada, cardíaca, digestiva e cardiodigestiva (ou mista, pois envolve o coração e aparelho gastrointestinal). Enquanto a maioria dos pacientes com DC permanece sem sinais e sintomas relacionados a doença ao longo da vida, aproximadamente 40% irão progredir às formas clínicas determinadas da doença (30% forma cardíaca e 10% forma digestiva), muitas vezes após uma fase silenciosa de muitos anos, podendo evoluir com complicações clínicas que podem levar à incapacidade e a morte (9, 17).

O período de incubação após a transmissão vetorial varia de sete a quinze dias, e em torno de trinta a quarenta dias no caso de transmissão relacionada à transfusão. A fase aguda é caracterizada por altos níveis de parasitemia microscopicamente detectável, em que o parasita invade diversos órgãos como fígado, intestino, baço, gânglios linfáticos, sistema nervoso central, músculos esqueléticos e cardíacos. A fase aguda é geralmente assintomática ou com sintomas inespecíficos incluindo febre, fadiga, erupção cutânea, anorexia, dor de cabeça, dores no corpo, diarreia e vômitos. Entre os indivíduos que apresentam avaliação clínica durante essa fase, parasitemia e linfocitose atípica são observadas, e os sinais clínicos incluem hepatoesplenomegalia, edema generalizado ou local (em membros ou face) e linfadenopatia. Na DC transmitida por vetor, alguns sinais específicos podem estar presentes, como inflamação ou nódulo no local de inoculação (chagoma) e o sinal de Romana, um edema bi palpebral indolor unilateral prolongado e indolor (9, 11, 17, 26).

A grande maioria das infecções agudas nunca são detectadas. A doença aguda grave ocorre em menos de 1% a 5% dos casos transmitidos por vetores, podendo apresentar manifestações hemorrágicas, icterícia, miocardite, derrame pericárdico, taquicardia, arritmias e, em pequena porcentagem, meningoencefalite. A doença aguda grave também acarreta um risco de mortalidade entre 0,2 e 0,5% (9, 11, 17). Na maioria dos casos, os sintomas relacionados a fase aguda regredem espontaneamente e os pacientes se não tratados progridem para a forma crônica da

doença. Dessa forma, o diagnóstico e tratamento na fase aguda são de extrema importância a fim de evitar a progressão para a fase crônica da doença, que pode resultar em acometimentos de diferentes órgãos (9, 17).

Passadas de quatro a oito semanas da fase aguda, inicia-se então a fase crônica da DC (9, 17). O diagnóstico durante a fase crônica é realizado por sorologia, utilizando pelo menos dois testes com técnicas diferentes (ELISA e imunofluorescência). A fase crônica apresenta quatro formas clínicas bem definidas: 1) a forma indeterminada (FI), que se inicia logo após o término da fase aguda e pode persistir durante toda a vida do paciente, durante a qual o indivíduo não apresenta sinais e sintomas relacionados a DC por meio de exames do coração (eletrocardiograma e ecocardiograma) e do sistema digestivo (esofagografia e enema opaco); 2) a forma cardíaca, também conhecida como CCC, que frequentemente envolve distúrbios do ritmo e/ou condução cardíaca, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com ou sem insuficiência cardíaca e fenômenos tromboembólicos; 3) a forma digestiva envolve disfunção do peristaltismo do esôfago e/ou manifestações intestinais e megas; e 4) a forma mista, quando as manifestações cardíacas e digestivas ocorrem simultaneamente (26-28).

A FI tem particular relevância, por ser a forma clínica de maior prevalência na DC, além do caráter benigno e do baixo potencial evolutivo. Após a resolução da doença aguda inicial, os pacientes geralmente passam para a FI, na qual não há manifestações relacionadas a DC embora mantenham sorologia positiva (9, 11, 27).

Estima-se que 30 a 40% de pessoas infectadas irão progredir para as formas determinadas da doença. Na DC crônica, o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é raro e associado a um prognóstico ruim. As manifestações do SNC são as de uma meningoencefalite (vômitos, agitação, convulsões, opistótono e rigidez da nuca), observadas principalmente em crianças. A maioria dos casos de envolvimento do SNC ocorre devido à reativação da DC, especialmente em pacientes imunossuprimidos (9, 17, 28).

A CCC afeta aproximadamente 30% dos indivíduos cronicamente infectados com o *T.cruzi*. As principais complicações são morte súbita cardíaca, insuficiência cardíaca e AVE. É importante ressaltar que a CCC tem uma incidência maior de morte súbita cardíaca e AVE do que a maioria das outras cardiopatias e pacientes com CCC complicada por insuficiência cardíaca têm uma mortalidade maior do que pacientes com insuficiência cardíaca causada por outras etiologias (29). Entre os pacientes com

DC crônica, aproximadamente 90% das mortes podem ser atribuídas a complicações da CCC (7). A classificação dos estágios da CCC se baseia em características clínicas e achados aos exames complementares de eletrocardiograma e ecocardiograma, conforme descrito no segundo Consenso Brasileiro em DC (Quadro 1)(11).

Quadro 1. Estadiamento da CCC

Estádios	ECG	Ecocardiograma	Insuficiência cardíaca
A	Alterado	Normal	Ausente
B1	Alterado	Alterado, FEVE ^a ≥45%	Ausente
B2	Alterado	Alterado, FEVE ^a <45%	Ausente
C	Alterado	Alterado	Compensável
D	Alterado	Alterado	Refratária

FEVE = fração de ejeção de ventrículo esquerdo

Fonte: Dias et al. Epidemiol. Serv. Saúde, 7-25: 7-86, 2016(11).

A forma digestiva da DC é menos frequente que a forma cardíaca e é mais comum no sul da América do Sul (Argentina, Bolívia, Chile, Paraguai, Uruguai e Brasil) do que no norte da América do Sul, América Central e México (12). As manifestações gastrointestinais envolvem danos dos plexos autonômicos do trato digestivo, levando a distúrbios na absorção, motilidade e secreção. A incoordenação motora e a subsequente dilatação resultam em megavísceras, envolvendo principalmente o esôfago e o cólon, resultando em megaesôfago e megacólon. As manifestações da doença esofágica variam de distúrbios de motilidade assintomáticos e acalasia leve a megaesôfago grave, com sintomas de disfagia, odinofagia, refluxo esofágico, perda de peso, aspiração, tosse e regurgitação. O megacólon é caracterizado por constipação, fecaloma, volvo e isquemia intestinal (9, 17).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS

A distribuição espacial da DC já foi limitada ao continente americano em virtude da distribuição das espécies do inseto vetor hematófago, daí ser também denominada “Tripanossomíase Americana”. Entretanto, devido a globalização, a DC deixou de se restringir a América Latina, se espalhando para países do Hemisfério Norte e Europa, constituindo um novo desafio na luta contra essa doença. Os primeiros movimentos migratórios ocorreram de países da América Latina, como Bolívia e Paraguai para a Argentina e Brasil; e da Colômbia para a Venezuela. Em sequência, houve aumento

da migração durante o século XX de pessoas da América Latina para a América do Norte (principalmente Estados Unidos, mas também para o Canadá), Europa (principalmente Espanha), Ásia (Japão) e Oceania (Austrália) (2, 3, 11, 17), conforme demonstrado na Figura 2 (17).

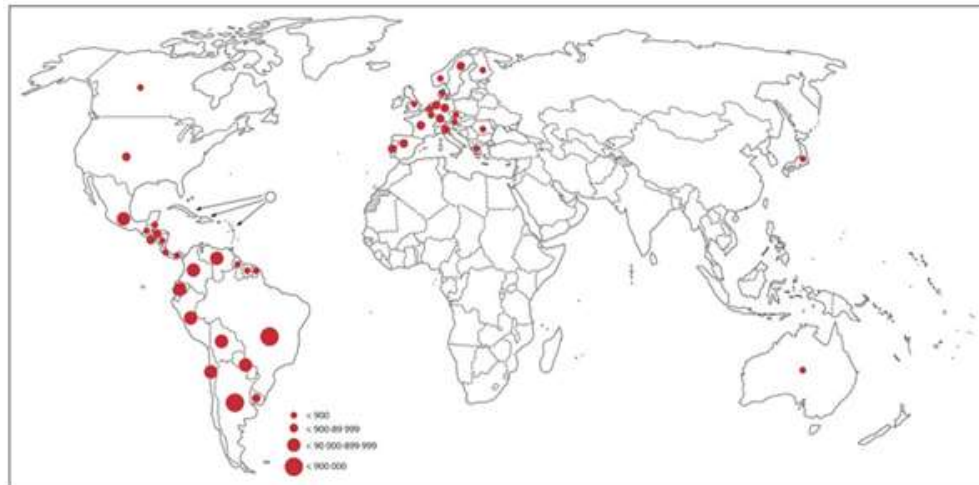


Figura 2. Distribuição global dos casos de doença de Chagas, com base em estimativas oficiais. Fonte: Echeverría LE et al. WHF IASC roadmap on Chagas disease. Glob Heart. 2020;15(1).(17).

Em geral este processo migratório de populações infectadas pelo *T. cruzi* vindas de países endêmicos associa-se à busca de melhores condições de vida por pessoas em grave situação de vulnerabilidade social (precariedade de habitação, educação, saneamento, renda), mas também ocorre por motivos políticos, econômicos e ambientais (particularmente o aumento da temperatura) (11, 12).

A DC no século XXI mantém padrão epidemiológico de endemicidade em 21 países da região da América Latina, com aproximadamente 70 milhões de pessoas sob risco de exposição à infecção por *T. cruzi*. A OMS estima que 6 a 8 milhões de pessoas em todo o mundo estejam infectadas, a grande maioria na América Latina. Cerca de 63% desses casos estão na Argentina (1,5 milhão), Brasil (3,7 milhões), México (880 mil) e Bolívia (610 mil) (2, 12). A transmissão da DC por vetores (principal espécie *Triatoma infestans*) e via transfusão de sangue foi interrompida no Uruguai em 1997, no Chile em 1999 e no Brasil em 2006; assim, a incidência de novas infecções por *T. cruzi* em todo o continente sul-americano diminuiu em 70% em comparação a 1980 (17 milhões) (12, 19, 30).

Apesar da alta carga de morbimortalidade da DC e dos elevados custos para os sistemas de saúde e para a sociedade, registra-se que 70% das pessoas com a doença desconhecem o seu diagnóstico e somente 1% recebe o tratamento etiológico adequado no século XXI, apresentando ainda elevada morbimortalidade (12). Em 2019, a

Assembleia Mundial da Saúde reconheceu o dia 14 de abril como o Dia Mundial da Doença de Chagas, trazendo visibilidade à doença e fortalecendo as estratégias de enfrentamento (6, 12).

Na maioria das áreas onde foi alcançada a interrupção vetorial ou redução da transmissão, ocorre um processo de envelhecimento da população infectada, ampliando a carga de morbimortalidade pela coexistência com doenças crônicas degenerativas, em grande parte doenças cardiovasculares. A população com DC aumentou a expectativa de vida, com a melhora do manejo da doença, principalmente relacionada aos efeitos do período de intensificação de ações de controle vetorial, além de mudanças demográficas (11, 12, 31).

O processo de urbanização da DC nas últimas décadas do século XX ocasionou processos internos de migração no Brasil, aumentou a migração dos indivíduos de zonas rurais para grandes cidades urbanas, o que levou a mudanças no estilo de vida e aumentou a demanda por serviços de saúde locais principalmente no Sudeste e Centro-Oeste. Devido à sua vasta extensão e à diversidade territorial, o Brasil apresenta diferentes cenários clínicos, epidemiológicos e operacionais no controle da DC (11, 12).

Esse novo contexto urbano da DC tem propiciado a modificação do perfil clínico-epidemiológico da doença, evidenciado por mudanças nas atividades diárias, com conseqüente alterações no nível de AF, no padrão de consumo alimentar, na prevalência de comorbidades e nos determinantes sociais de saúde como um todo (12, 17, 31, 32). Em conjunto, tais fatores podem aumentar exponencialmente o risco de eventos cardiovasculares e morte, como conseqüência de alterações cardiovasculares, incluindo o aumento da espessura de carótida, presença de aterosclerose carotídea e aumento da gordura epicárdica (29, 31).

2.3 ATIVIDADE FÍSICA NA DOENÇA DE CHAGAS

A AF é definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que eleva o gasto de energia para além do gasto em repouso. A AF pode ser dividida em diferentes domínios, que incluem ocupacional, doméstico, de transporte e de lazer (por exemplo, caminhar para o trabalho, realizar tarefas domésticas, ou passear com o cachorro) (33-35).

Durante a AF ocorrem ajustes cardiovasculares, respiratórios e neuro-humorais para garantir uma oferta energética adequada, especialmente para a musculatura

esquelética. O aumento dos níveis de AF causam adaptações morfológicas e funcionais, as quais resultam em maior eficiência orgânica, que proporcionam aumento da capacidade funcional e da tolerância ao esforço (33, 34). Os benefícios da AF incluem aumento da capacidade funcional, perda de peso, redução da pressão arterial, melhora do perfil lipídico e aumento da sensibilidade à insulina(36).

Embora os termos AF e exercício físico sejam frequentemente usados de forma intercambiável, não são sinônimos. O exercício físico é um tipo de AF com movimento corporal planejado, estruturado e repetitivo com objetivo específico de aprimoramento da aptidão física e da saúde (por exemplo, participar de um programa de treinamento físico incluindo atividades aeróbias, treinamento de força e de flexibilidade três vezes na semana, 60 minutos por dia) (35, 37). A maior parte das evidências epidemiológicas observacionais é baseada em dados de AF determinados de forma autorrelatada, e o exercício é frequentemente usado em ensaios de intervenção e estudos pré-clínicos que avaliam resultados biológicos (35). Por outro lado, a aptidão física é a capacidade do corpo de realizar atividades de forma eficiente e sem fadiga excessiva, abrangendo diferentes componentes relacionados à saúde e ao desempenho. O *American College of Sports Medicine* relaciona a aptidão física à saúde na interação de cinco parâmetros: aptidão cardiorrespiratória, força e resistência muscular, flexibilidade e composição corporal (37).

Os componentes da aptidão física podem ser aprimorados conforme a relação dose-resposta, nos quais os benefícios são derivados da combinação entre a frequência, intensidade e a duração das atividades e a sua resposta adaptativa, que inclui fatores periféricos, centrais, estruturais e funcionais. O volume total de AF pode ser aferido em equivalentes metabólicos (METs). Uma unidade de MET, corresponde a um gasto energético médio de 3,5 ml/O₂/Kg/min, considerando uma pessoa do sexo masculino, de 40 anos, e de 70 kg sentada em repouso. Diferentes atividades possuem diferentes valores de MET, sendo maneira útil, conveniente e padronizada de descrever a intensidade absoluta de uma variedade de AFs (37, 38). As AFs de intensidade leve são definidas pelo American College of Sports Medicine como requerendo 2,0-2,9 METs, moderada como 3,0-5,9 METs e vigorosa como ≥6,0 METs (37).

A OMS recomenda que os adultos realizem 150 minutos por semana de AF de intensidade moderada ou 75 minutos se for de intensidade vigorosa. Além disso, atividades de fortalecimento muscular envolvendo os principais grupos musculares,

devem ser realizadas com intensidade moderada ou superior em dois ou mais dias por semana para obter benefícios para a saúde (37, 38). De acordo com o trabalho de Strain et al. (39), foi observada uma tendência preocupante de diminuição dos níveis de AF em adultos entre 2000 e 2022, com cerca de 1,8 bilhão de adultos (31%) não praticando os níveis recomendados de AF em 2022. Se essa tendência continuar, os níveis de inatividade física deverão aumentar ainda mais, chegando a 35% até 2030. As taxas de inatividade física nas Américas foram superiores à média mundial, com 36%. Cabe destacar que são encontradas diferenças em função do sexo e da idade, com as mulheres praticando menos AF que os homens, com taxas de inatividade de 34% para as mulheres e de 29% para os homens. Além disso, constatou-se que pessoas com mais de 60 anos não são tão ativas quanto o restante dos adultos, o que destaca a importância de promover a atividade física entre esse grupo etário.

O aumento dos níveis de inatividade física parece estar associado ao maior risco de doenças cardiovasculares (DCV) e de morte. Por outro lado, níveis elevados de AF podem desempenhar um papel importante não apenas na prevenção cardiovascular primária, mas também na prevenção secundária, com maiores doses de AF apresentando melhores benefícios de saúde. Em outro estudo que incluiu mais de 130 mil pacientes com DCV acompanhados por aproximadamente 6 anos, foi observada uma associação entre o aumento dos níveis de AF e a redução do risco de morte, mostrando que cada incremento de 500 MET-min/semana resultou em uma redução de 14% (40). Os mecanismos biológicos que apoiam os benefícios cardiovasculares induzidos pela AF envolvem, além de efeitos diretos sobre a estrutura e função cardíaca, melhora do perfil metabólico e inflamatório (35).

A AF em suas diversas intensidades desempenha um papel crucial na promoção da saúde. Tanto a AF de intensidade moderada a vigorosa quanto a AF de intensidade leve estão associadas a uma redução significativa do risco de mortalidade por todas as causas. Além disso, níveis mais elevados de AF, independentemente da intensidade, estão relacionados a uma redução substancial do risco de mortalidade prematura, seguindo um padrão de resposta incremental em adultos de meia-idade e idosos (41).

Até o momento, poucos estudos investigaram os níveis de AF e seus potenciais benefícios em indivíduos com DC. Por exemplo, um estudo transversal

com 361 pacientes de ambos os sexos com DC revelou que 74,2% apresentavam níveis de AF moderados ou altos, conforme a classificação do questionário IPAQ versão curta. Foi observada uma associação estatisticamente significativa entre maiores níveis de AF e um aumento no domínio físico da qualidade de vida (QV), sugerindo um potencial benefício da AF na melhoria da capacidade funcional desses pacientes (42). Por outro lado, menores níveis de AF foram observados em pacientes com CCC, evidenciando potencial influência das alterações cardíacas da DC na redução da capacidade funcional, com conseqüente redução dos níveis de AF (13). O ensaio clínico randomizado PEACH avaliou o efeito de um programa estruturado de exercícios físicos na capacidade funcional de pacientes com CCC. Foram incluídos 30 participantes (15 no grupo intervenção e 15 no grupo controle) tendo sido observada melhora na capacidade funcional ao final de seis meses de acompanhamento e melhora da qualidade de vida nos três primeiros meses, reforçando potencial efeito benéfico do aumento dos níveis de AF na melhora de parâmetros clínicos e de qualidade de vida dessa população (43).

A prática de AF em indivíduos com a DC aparenta ser uma área promissora. Apesar disso, observam-se poucos estudos que investiguem a relevância da prática de AF nessa população, sendo trabalhos nessa área necessários para o desenvolvimento de estratégias de intervenção que aumentem os níveis de AF. Além de transmitir a mensagem do benefício da AF às pessoas menos ativas e reduzir as desigualdades no acesso às medidas de promoção e melhoria da AF, é necessário trabalhar coletivamente, por meio de parcerias entre o setor público e investir mais em abordagens inovadoras.

2.4 ATEROSCLEROSE NA DOENÇA DE CHAGAS

A fisiopatologia da aterosclerose humana foi descrita pela primeira vez há 500 anos. No entanto, a palavra "aterosclerose" foi proposta pela primeira vez por Felix Marchand em 1904, que sugeriu que a aterosclerose era responsável por quase todos os processos obstrutivos nas artérias. A palavra "atero", prefixo de aterosclerose, significa mingau em grego para indicar deposição lipídica na parede arterial, enquanto o sufixo "esclerose" refere-se ao endurecimento do vaso (44).

As doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo a aterosclerose o mecanismo fisiopatológico em dois terços dos pacientes. Ao considerar que a aterosclerose se desenvolve ao

longo de décadas, há uma oportunidade potencialmente grande para a prevenção de eventos associados, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (44-46).

Há muito sabe-se que a aterogênese é ligada ao acúmulo de colesterol na parede arterial. Nas últimas décadas do século XX, evidências científicas demonstram que a deposição de partículas de lipídios na parede arterial é o ponto de partida da aterosclerose, onde uma cascata complexa de fenômenos inflamatórios ocasiona a formação, progressão e complicações das lesões ateroscleróticas vasculares (46). Logo, a aterosclerose é causada por múltiplos fatores, incluindo fatores genéticos e ambientais, além da inflamação que contribui em todas as fases da formação da placa de ateroma, desde a formação da estria gordurosa até as complicações trombóticas finais (44, 47).

Em humanos, o desenvolvimento de complicações clínicas relacionadas a aterosclerose pode demorar muitos anos para se manifestar. A aterosclerose é considerada uma doença relacionada ao estilo de vida, porque o início das lesões depende do somatório dos fatores de risco que variam desde hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, estresse, tabagismo, exposição a poluição do ar, e distúrbios do sono; no entanto sabe-se que a aterosclerose é uma inflamação crônica vascular iniciada por interações desses fatores de risco e células da parede arterial (44, 47).

A herança familiar está relacionada a maior risco aterosclerótico em um indivíduo, mas os comportamentos e exposições durante a vida completam a propensão a se desenvolver a placa de ateroma. Apesar do reconhecimento do diagnóstico em relação aos mecanismos detalhados de início da aterosclerose, é necessário a adoção de medidas que estimulem estilos de vida mais saudáveis, especialmente desde a juventude. A prática de AF, a adoção de padrões alimentares mais saudáveis, a interrupção do tabagismo, e controle da obesidade podem retardar ou limitar o início da aterosclerose, principalmente em adultos mais jovens (47).

Inúmeros fatores de risco podem contribuir com a formação da placa de ateroma e suas complicações, por meio de mecanismos distintos, com a maioria levando também a disfunção do endotélio. A disfunção do endotélio consiste em uma biodisponibilidade reduzida dos vasodilatadores, principalmente do óxido nítrico, em associação com aumento dos fatores de contração derivados do endotélio. Apesar de ser uma doença sistêmica, a aterosclerose tem uma natureza focal, preferencialmente envolvendo bifurcações vasculares. Essas regiões apresentam baixa tensão de

cisalhamento e mudanças direcionais de fluxo, geralmente ausentes nas áreas vasculares poupadas da aterosclerose. As regiões com fluxo laminar apresentam expressão aumentada de genes vaso protetores. Já as regiões de baixa tensão de cisalhamento possuem fenótipo aterogênico endotelial, incluindo a ativação e recrutamento dos monócitos, aumento da oxidação, da vasoconstricção, da apoptose, do estímulo ao crescimento de elementos vasculares e da ativação de plaquetas (46).

Enquanto os fatores associados ao risco de aterosclerose expõem toda a árvore arterial, as lesões ateroscleróticas se desenvolvem focalmente. Parte dessa regionalidade pode refletir a distribuição anatômica de regiões focais constituídas por células musculares lisas e matriz extracelular (“cushions”) na camada íntima das artérias formados no início da vida em humanos. A alta permeabilidade desses locais promove propriedades homeostáticas favoráveis à trombose do endotélio, como na artéria coronariana descendente anterior proximal e na bifurcação carotídea (44, 47).

A fisiopatologia da aterosclerose foi estudada em modelos animais experimentais, incluindo coelhos, porcos e macacos, mas através do conhecimento das diferenças patológicas entre os humanos e animais experimentais se faz necessário extrapolar os achados obtidos em experimentos para humanos. As artérias humanas têm uma estrutura mais complexa que precede o desenvolvimento de placas ateroscleróticas (44, 47) (Figura 3(48)).

Estudos conduzidos em animais e humanos evidenciaram acúmulo de lipídios na camada íntima arterial, como um passo precoce da aterogênese. As partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) na íntima arterial são mais suscetíveis a oxidação, estendendo a sua permanência na íntima. Uma vez na íntima, as partículas de LDL são reconhecidas e internalizadas pelas células. Em paralelo com o acúmulo de partículas LDL na íntima, o endotélio disfuncional facilita o acúmulo de células inflamatórias circulantes. O recrutamento de leucócitos envolve três fases: rolamento, adesão e migração. Uma vez na parede arterial, após a migração, os monócitos podem se diferenciar em macrófagos. Os macrófagos são capazes de incorporar partículas de LDL oxidadas acumuladas na íntima, transformando-se em células espumosas. Quando preenchido por células espumosas, o espaço subendotelial torna-se um foco precoce de aterogênese, a estria gordurosa (44, 46).

A morte de macrófagos na placa pode ter papel na trombose. Vários processos podem resultar na morte de macrófagos no ateroma, como o estresse oxidativo, privação do fator de crescimento e a ativação de receptores de apoptose. Quando

macrófagos apoptóticos não passam pela fagocitose, ocorre a necrose da placa. Quanto maior o núcleo necrótico, mais alta a probabilidade de a placa romper e ocasionar complicações trombóticas (46).

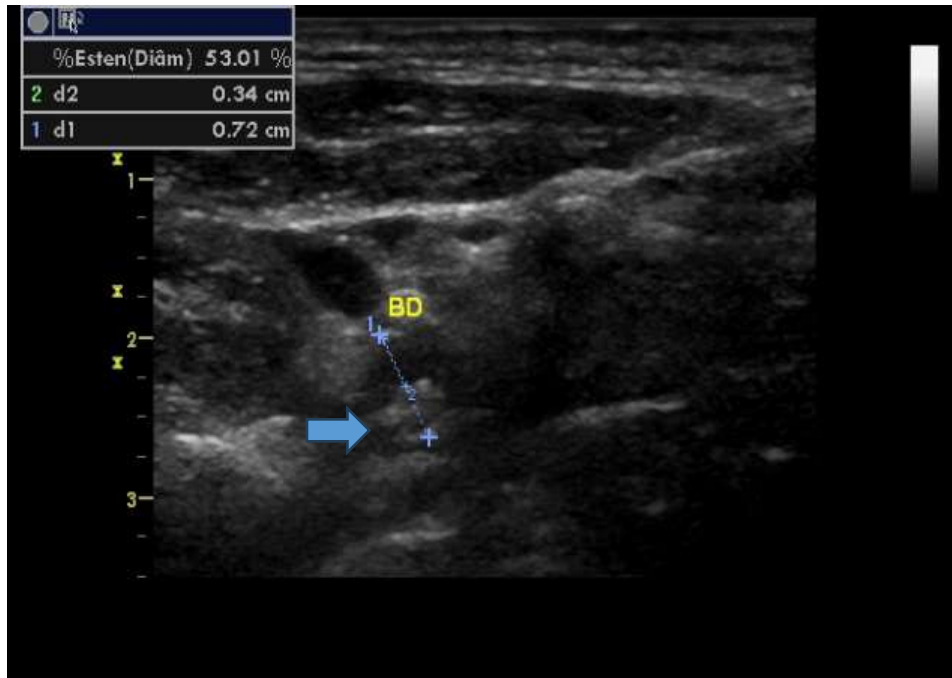


Figura 3. Ecodoppler da artéria carótida direita com placa de ateroma em bulbo (vide seta).
 Fonte: Saraiva RM. Ecodoppler da artéria carótida direita com placa de ateroma em bulbo. INI/Fiocruz: Rio de Janeiro, 2015.(48).

A aterosclerose subclínica foi identificada em seus estágios iniciais em indivíduos jovens; no entanto, não há consenso sobre como prevenir a progressão para a doença sintomática. Dada a crescente carga de doenças cardiovasculares, é necessária uma mudança de paradigma - passando do tratamento tardio da doença aterosclerótica para a detecção precoce durante a fase subclínica com o objetivo de cura potencial ou prevenção de eventos. A aterosclerose subclínica em estágio inicial pode ser identificada em indivíduos jovens, mas estratégias baseadas em evidências são necessárias para prevenir a progressão da doença e eventos clínicos (45).

O estudo realizado por Cardoso et al, observou que a população com DC tem muito menos aterosclerose em comparação com uma população sem DC, porém, não foi possível identificar os mecanismos responsáveis pela menor prevalência e gravidade de doença arterial coronariana (DAC) em pacientes com DC (49). Uma possibilidade é que, apesar da cuidadosa seleção de um grupo controle pareado, ambos os grupos poderiam ter diferenças genéticas e ambientais que não foram

controlados no estudo. Outra possibilidade é que a infecção por *T. cruzi*, por si, possa exercer algum efeito protetor contra o desenvolvimento de DAC. Existem evidências preliminares sugerindo que uma enzima derivada do *T. cruzi*, a transialidase, teria o potencial de reduzir a atividade inflamatória e a quantidade de placas ateroscleróticas em modelos experimentais. Entretanto, essa teoria nunca foi demonstrada em humanos(50) .

Existe a necessidade de outra explicação além da DAC para a patogênese do infarto do miocárdio presente em pacientes com DC. Microinfartos, miocitólise, degeneração hialina e fibrose são achados comuns na CCC e têm sido atribuídos, em graus diversos, à miocardite crônica, fenômenos imunoalérgicos e alterações microvasculares. Pode causar equilíbrio inadequado na distribuição do fluxo sanguíneo, pior perfusão tecidual em algumas áreas e múltiplos infartos. Por outro lado, as áreas fibróticas podem causar obstruções no trajeto dos vasos, favorecendo o desvio do fluxo sanguíneo (fenômeno de “roubo”) e aparecimento de lesões isquêmicas, focos de infarto do miocárdio, aneurismas e fibrose miocárdica. A lesão miocárdica tem aspecto de cicatrização miocárdica, contendo ilhas de miócitos viáveis em meio à fibrose, podendo induzir arritmia ventricular(49, 50).

Por outro lado, eventos tromboembólicos na cardiopatia chagásica são mais frequentes do que em outras cardiopatias, mesmo com graus semelhantes de disfunção sistólica, inferindo que a CCC tem maior potencial emboligênico. Por exemplo, observa-se uma frequência maior de acidente vascular encefálico (AVE) em indivíduos com DC sem fatores de risco vascular quando comparados à indivíduos sem DC. A CCC é uma doença peculiar que ainda demanda muitas pesquisas para melhor elucidação de seus complexos mecanismos fisiopatológicos (51).

2.5 ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL DA ARTÉRIA CARÓTIDA COMUM

A medida da ECMI da artéria carótida comum está sendo cada vez mais utilizada como importante medida de estratificação de risco cardiovascular e até mesmo sendo considerada como um importante desfecho clínico em estudos clínicos e epidemiológicos, visto que existem associações do aumento da ECMI com os principais desfechos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e AVE (52-54). A ECMI é uma medida direta da aterosclerose e está associada aos fatores de risco clássicos para doença arterial coronariana e cerebrovascular, como idade, sexo diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial e tabagismo, conforme descrito em

estudos populacionais (55). A estratificação de risco pelos escore de Framingham foi baseada no estudo epidemiológico cardiovascular mais antigo, iniciado em 1948 que forneceu informações substanciais sobre a epidemiologia e os fatores de risco da doença cardiovascular. As variáveis utilizadas foram idade, sexo, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol, níveis de pressão arterial, presença ou não de diabetes e tabagismo. A consideração destas variáveis permitiu a formação de um escore de risco (56, 57). Stein et al, demonstraram que a idade vascular pode substituir a idade cronológica criando o escore de Framingham modificado, útil na predição do risco de DCV através da quantificação e comparação da espessura da ECMI (58) (Figura 4(48)).

O padrão característico da parede arterial normal é formado pela camada íntima, camada média e camada adventícia. Na ausência de placa de ateroma, o exame de ecodoppler demonstra as paredes das artérias com padrão regular de dupla linha: lúmen-íntima e média-adventícia (59-61).

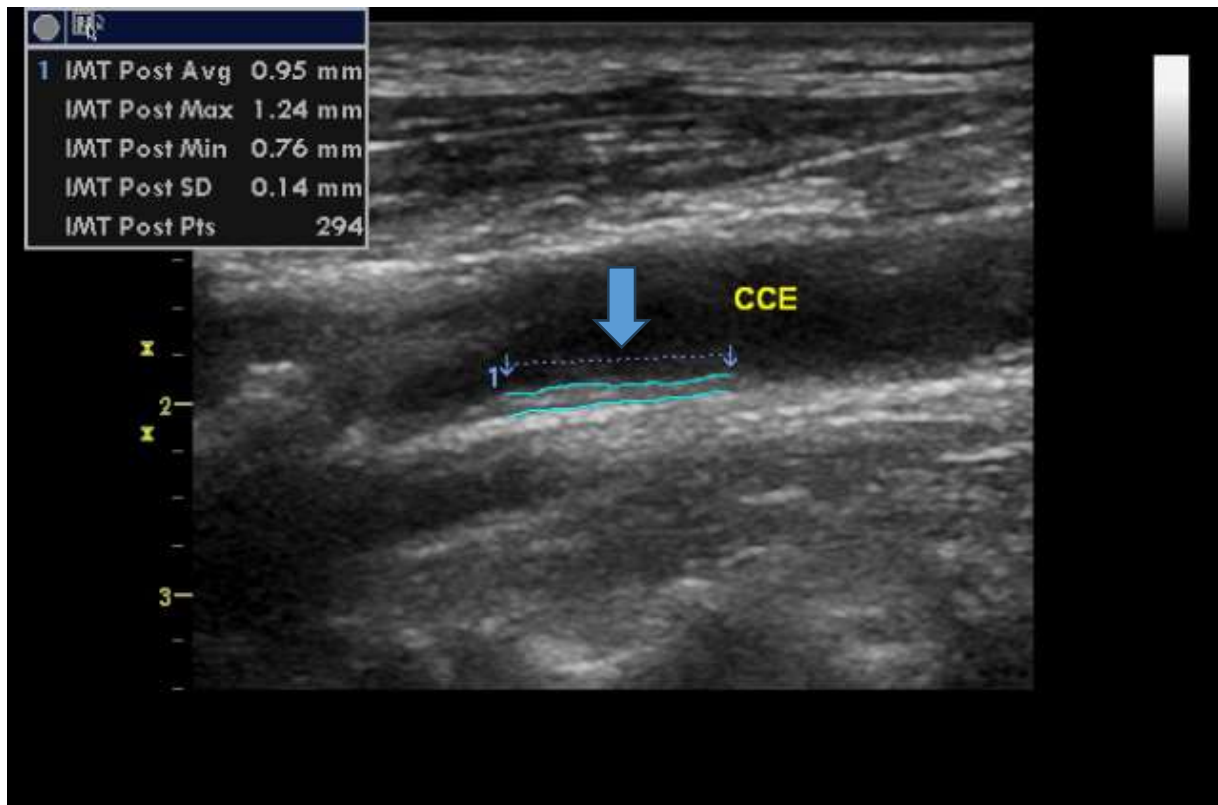


Figura 4. Ecodoppler da artéria carótida comum distal esquerda com medida da ECMI (vide seta).
 Fonte: Saraiva RM. Ecodoppler da artéria carótida comum distal esquerda com medida da ECMI. INI/Fiocruz: Rio de Janeiro, 2015.(62).

A estimativa do risco de doença aterosclerótica resulta na medida direta da ECMI, associada a potencialização causada pelo sinergismo entre os fatores de risco cardiovasculares, visto que alguns destes fatores aumentam com o passar da idade (63-65). Usualmente, a ECMI da carótida comum normal aos 10 anos é aproximadamente 0,4 a 0,5 mm, enquanto a partir da quinta década de vida progride para 0,7 a 0,8 mm ou mais (63).

Ao se analisar os resultados dos estudos publicados, observa-se diferentes metodologias empregadas na medida da ECMI, como o local, a técnica, o equipamento e o tipo de medida considerada para a análise. Diante dessa lacuna entre os estudos e a aplicabilidade clínica, as diretrizes mundiais nos colocam recomendações diversas. As diretrizes brasileiras recomendam que ECMI acima de 1,0 mm é considerado um dos fatores agravantes que reclassificam os indivíduos em grupo de risco intermediário para alto risco cardiovascular (53, 65).

Uma subanálise do estudo MESA observou a redução da estimativa do risco cardiovascular em 10 anos, quando a medida da ECMI se encontra abaixo do percentil 25(66), entretanto quando a ECMI está acima do percentil 75 é indicativa de aumento do risco cardiovascular pela Sociedade Americana de Ecocardiografia(61). A avaliação do valor de normalidade da ECMI conforme a idade é realizada com a consulta aos valores do Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)(67), entre 25 e 45 anos (tabela 1), do Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)(68), entre 40 e 65 anos (tabela 2), e do Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)(69), entre 65 e 84 anos (tabela 3)(70).

HOMEM							
	25	35	45	55	65	75	85
P25	0,515	0,585	0,634	0,68	0,745	0,814	0,83
P50	0,567	0,633	0,686	0,746	0,83	0,914	0,937
P75	0,633	0,682	0,756	0,837	0,921	1,028	1,208

MULHER							
	25	35	45	55	65	75	85
P25	0,534	0,575	0,619	0,665	0,718	0,771	0,807
P50	0,567	0,615	0,665	0,719	0,778	0,837	0,88
P75	0,612	0,612	0,713	0,776	0,852	0,921	0,935

Figura 5: Estudo CAPS. Fonte: Fleury Medicina e Saúde. Adaptado de: Lorenz MW et al. (67, 70).

EMI média		HOMEM CCE						(mm)
Etnia	Percentil	40a	45a	50a	55a	60a	65a	
Branca	P25	0,47	0,49	0,52	0,54	0,57	0,6	
	P50	0,53	0,57	0,6	0,64	0,67	0,71	
	P75	0,6	0,65	0,69	0,73	0,77	0,81	
	P90	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	
Parda	P25	0,48	0,5	0,53	0,56	0,58	0,61	
	P50	0,53	0,57	0,61	0,65	0,69	0,73	
	P75	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	
	P90	0,69	0,75	0,8	0,86	0,92	0,97	
Negra	P25	0,49	0,52	0,55	0,58	0,62	0,65	
	P50	0,56	0,59	0,63	0,67	0,71	0,75	
	P75	0,64	0,68	0,72	0,77	0,81	0,86	
	P90	0,71	0,78	0,84	0,91	0,97	1,03	

EMI média		MULHER CCE						(mm)
Etnia	Percentil	40a	45a	50a	55a	60a	65a	
Branca	P25	0,44	0,47	0,5	0,53	0,56	0,59	
	P50	0,49	0,52	0,56	0,59	0,63	0,66	
	P75	0,54	0,58	0,63	0,67	0,71	0,75	
	P90	0,61	0,66	0,71	0,76	0,81	0,86	
Parda	P25	0,45	0,48	0,51	0,54	0,57	0,6	
	P50	0,5	0,53	0,57	0,6	0,64	0,67	
	P75	0,56	0,6	0,64	0,68	0,72	0,77	
	P90	0,63	0,68	0,73	0,78	0,83	0,88	
Negra	P25	0,46	0,49	0,52	0,55	0,58	0,61	
	P50	0,51	0,55	0,59	0,63	0,67	0,7	
	P75	0,57	0,62	0,66	0,7	0,75	0,79	
	P90	0,64	0,7	0,76	0,82	0,88	0,94	

EMI média		HOMEM CCD (mm)					
Etnia	Percentil	40a	45a	50a	55a	60a	65a
Branca	P25	0,45	0,48	0,51	0,53	0,56	0,59
	P50	0,51	0,54	0,58	0,61	0,65	0,69
	P75	0,59	0,63	0,67	0,71	0,75	0,79
	P90	0,66	0,71	0,76	0,81	0,85	0,9
Parda	P25	0,44	0,47	0,5	0,53	0,56	0,6
	P50	0,5	0,54	0,58	0,62	0,66	0,69
	P75	0,58	0,63	0,68	0,73	0,77	0,82
	P90	0,69	0,74	0,79	0,84	0,89	0,94
Negra	P25	0,46	0,5	0,53	0,57	0,6	0,64
	P50	0,54	0,58	0,62	0,66	0,7	0,74
	P75	0,61	0,67	0,73	0,78	0,84	0,9
	P90	0,7	0,77	0,83	0,89	0,95	1,02

EMI média		MULHER CCD (mm)					
Etnia	Percentil	40a	45a	50a	55a	60a	65a
Branca	P25	0,44	0,47	0,5	0,53	0,55	0,58
	P50	0,48	0,52	0,56	0,59	0,63	0,66
	P75	0,53	0,58	0,62	0,66	0,7	0,75
	P90	0,59	0,64	0,69	0,74	0,79	0,84
Parda	P25	0,44	0,47	0,5	0,53	0,56	0,59
	P50	0,49	0,52	0,56	0,6	0,64	0,68
	P75	0,55	0,59	0,63	0,68	0,72	0,76
	P90	0,62	0,67	0,72	0,77	0,82	0,87
Negra	P25	0,46	0,49	0,53	0,56	0,59	0,63
	P50	0,51	0,55	0,59	0,63	0,67	0,71
	P75	0,58	0,62	0,67	0,71	0,76	0,8
	P90	0,64	0,71	0,77	0,83	0,9	0,96

Figura 6: Estudo ELSA-Brasil. Fonte: Fleury Medicina e Saúde. Adaptado de: Santos IS et al.(68, 70).

EMI	média				CCD											
	HOMEM	BRANCO			MULHER	BRANCA			HOMEM	NEGRO			MULHER	NEGRA		
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
P25	0,52	0,57	0,64	0,72	0,51	0,55	0,65	0,72	0,58	0,61	0,71	0,74	0,55	0,6	0,65	0,71
P50	0,62	0,68	0,77	0,85	0,58	0,65	0,75	0,83	0,67	0,74	0,85	0,85	0,64	0,71	0,76	0,83
P75	0,75	0,81	0,89	0,97	0,67	0,76	0,87	0,95	0,8	0,89	0,99	1,03	0,76	0,83	0,89	0,96

EMI	média				CCE											
	HOMEM	BRANCO			MULHER	BRANCA			HOMEM	NEGRO			MULHER	NEGRA		
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
P25	0,54	0,56	0,62	0,66	0,55	0,54	0,59	0,67	0,53	0,6	0,65	0,71	0,51	0,57	0,65	0,63
P50	0,64	0,7	0,75	0,79	0,6	0,63	0,71	0,77	0,62	0,67	0,78	0,81	0,58	0,69	0,76	0,78
P75	0,75	0,83	0,89	0,96	0,7	0,77	0,84	0,96	0,75	0,83	0,9	0,92	0,67	0,77	0,87	0,92

EMI	média				CCE											
	HOMEM	BRANCO			MULHER	BRANCA			HOMEM	NEGRO			MULHER	NEGRA		
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
P25	0,55	0,57	0,62	0,69	0,49	0,52	0,58	0,64	0,55	0,61	0,68	0,72	0,51	0,58	0,62	0,68
P50	0,63	0,7	0,72	0,84	0,58	0,63	0,71	0,76	0,64	0,72	0,8	0,86	0,58	0,68	0,72	0,77
P75	0,75	0,84	0,88	0,97	0,67	0,72	0,82	0,94	0,75	0,85	0,94	1,02	0,68	0,79	0,86	0,91

Figura 7: Estudo MESA. Fonte: Fleury Medicina e Saúde. Adaptado de: Bild DE et al (69, 70).

No Bogalusa Heart Study, um estudo comunitário de longo prazo de uma população rural birracial (negra e branca), verificou-se que os aumentos dos níveis lipídicos na infância, bem como trajetórias lipídicas distintas ao longo da vida, estiveram associados à espessura da ECMI na meia-idade. Os achados sugerem que o rastreamento de alterações dinâmicas nos perfis lipídicos desde o início da vida pode potencialmente melhorar a identificação de indivíduos de alto risco para a prevenção de DCV (71).

2.6 TECIDO ADIPOSO EPICÁRDICO

O TAE desempenha um importante papel nas doenças cardiovasculares, devido sua plasticidade e contato direto com miocárdio e artérias coronárias (72). Trata-se do depósito de gordura visceral entre o pericárdio e o miocárdio (73, 74). Encontra-se depositado ao redor do coração, principalmente na parede livre do ventrículo direito, mas também é observado no ápice do ventrículo esquerdo, e ao redor dos átrios (73, 75).

O TAE possui as mesmas origens embriológicas e propriedades bioquímicas que a gordura abdominal, logo estão aumentadas na obesidade e são considerados fatores de risco metabólico e cardiovascular (76, 77). A espessura do TAE é um preditor da espessura da gordura visceral e de risco de doença arterial coronariana, conseqüentemente o aumento de sua espessura tem sido correlacionado com a presença de doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, arritmias, aumento da massa ventricular e síndrome metabólica (78).

Iacobellis et al., observaram que o aumento da espessura do TAE em indivíduos com diabetes mellitus está relacionado a evolução clínica da doença, favorecendo o desenvolvimento de cardiomiopatias (79). Se específico do ventrículo esquerdo (periventricular) pode deteriorar a função diastólica, prejudicando a microcirculação coronariana (80). O TAE além de ser associado ao desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares, também desempenha um papel definitivo na patologia da fibrilação atrial e sua recorrência após a ablação, logo sua associação com fibrilação atrial é robusta (81).

O TAE pode ser visualizado e medido usando a ecocardiografia bidimensional. A janela ecocardiográfica paraesternal do eixo longo e do eixo curto permitem a medição precisa da espessura do TAE que cobre o ventrículo direito. A espessura do TAE ecocardiográfica varia de um mínimo de 1 mm a um máximo de quase 23 mm

(74). Medidas acima de 5 mm devem representar um ponto de corte relevante para a definição de TAE aumentada especialmente em populações de baixo risco (82). Alterações substanciais na espessura do TAE durante estratégias de perda de peso podem sugerir seu uso como um marcador de efeito terapêutico (74).

Magliano et al., avaliaram 60 indivíduos assintomáticos, não doentes, que apresentavam ecocardiograma e Doppler de carótidas normais. A espessura média do TAE nessa população foi de 2,8mm, com variação positiva com a idade, logo são necessários novos estudos para definir os valores de normalidade do TAE(83).

No contexto da infecção pelo *T.cruzi* na fase crônica, o tecido adiposo além de servir como reservatório para os protozoários, pode provocar resposta inflamatória local à sua persistência, com efeitos no endotélio, outros tecidos e provocar danos cardíacos (78). Pode ser avaliado com técnicas de imagem não invasivas comumente usadas, como ecocardiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética (82).

A medição ecocardiográfica do TAE em cenários clínicos e de pesquisa tem várias vantagens, incluindo seu baixo custo (74). No entanto, são necessárias mais evidências para avaliar se a espessura da gordura epicárdica ecocardiográfica pode se tornar uma forma rotineira de avaliar o risco cardiovascular em indivíduos com DC, pois estudos que avaliem TAE nessa população ainda são escassos na literatura (78).

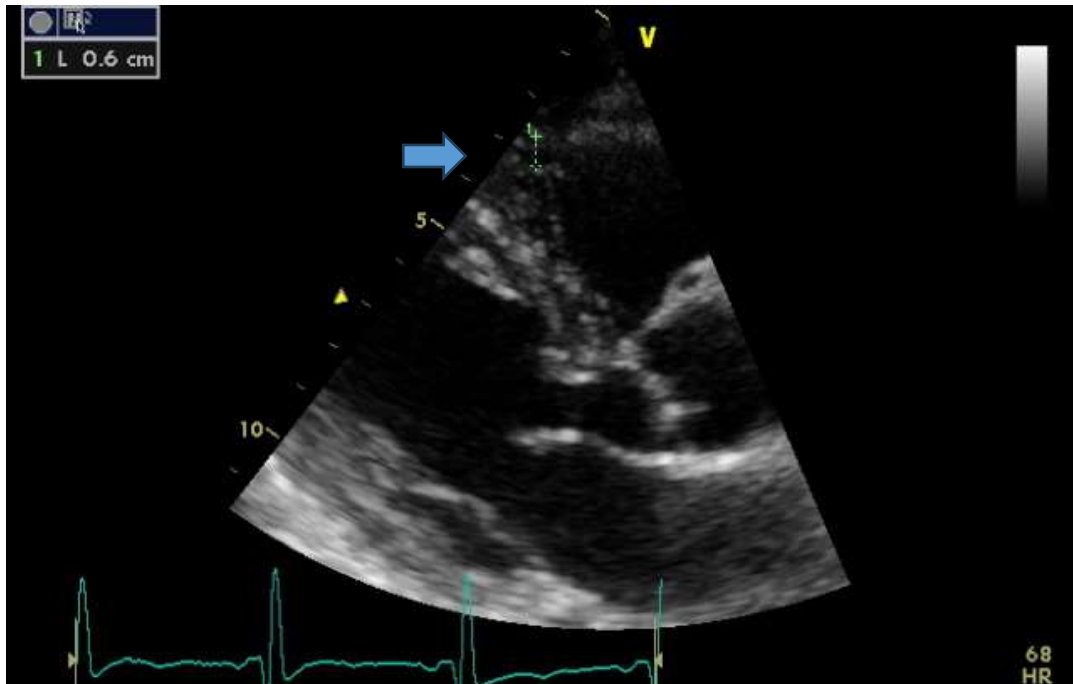


Figura 8. Ecocardiograma transtorácico mostrando área de tecido adiposo epicárdico na parede livre do ventrículo direito (vide seta).

Fonte: Saraiva RM. Ecocardiograma transtorácico mostrando área de tecido adiposo epicárdico na parede livre do ventrículo direito. INI/Fiocruz: Rio de Janeiro, 2015 (84).

3 JUSTIFICATIVA

O perfil clínico-epidemiológico da DC tem se modificado ao longo dos últimos anos. A migração do campo para os grandes centros urbanos e o envelhecimento da população aumentou a exposição destes indivíduos a um estilo de vida inadequado, com potencial diminuição nos níveis de AF, facilitando o desenvolvimento de condições crônicas não infecciosas como obesidade, resistência insulínica, hipertensão arterial, dislipidemia e, conseqüentemente, síndrome metabólica. Juntos, esses fatores elevam o risco de eventos cardiovasculares, levando a internações e mortes, que podem ocorrer como resultado de alterações cardiovasculares incluindo o aumento da espessura da carótida comum, presença de placa em artéria carótica e aumento da espessura do tecido adiposo epicárdico.

Portanto, investigar a relação entre os níveis de AF e o perfil clínico cardiovascular torna-se fundamental, uma vez que a prática de AF representa uma estratégia de baixo custo e com excelente potencial como intervenção em saúde pública.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo teve como objetivo investigar a associação entre níveis de AF com os marcadores da aterosclerose subclínica em pacientes com DC crônica.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar a ECMI em pacientes com DC crônica (total e estratificado por sexo, idade e estágio da CCC).
- Quantificar o percentual de PAC entre pacientes com DC crônica (total e estratificado por sexo, idade e estágio da CCC).
- Quantificar o TAE em pacientes com DC crônica (total e estratificado por sexo, idade e estágio da CCC).
- Avaliar a associação entre níveis de AF com a ECMI em pacientes com DC crônica estratificado por idade e estágio da CCC.
- Avaliar a associação entre níveis de AF com a presença de placa carotídea em pacientes com DC crônica estratificado por idade e estágio da CCC.
- Avaliar a associação entre níveis de AF com a quantidade de TAE em pacientes com DC crônica estratificado por idade e estágio da CCC.

5 MÉTODO

5.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo é uma análise secundária de um estudo maior intitulado “Prevalência de Síndrome Metabólica em Indivíduos com Doença de Chagas Crônica”. Trata-se de um estudo transversal incluindo pacientes com DC crônica, de ambos os sexos, com idade maior que 18 anos, acompanhados regularmente no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI). O INI é um centro de referência nacional de tratamento e pesquisa em doenças infecciosas, localizado na Fiocruz e coberto pelo Sistema Único de Saúde (SUS), localizado no Rio de Janeiro, Brasil.

O diagnóstico de DC foi confirmado através de sorologia positiva por meio de dois métodos diferentes (ELISA e imunofluorescência indireta). Foram excluídos do estudo original: indivíduos com câncer, HIV, doenças auto-imunes ou indivíduos diagnosticados com outras doenças infecciosas durante o período da coleta de dados, aqueles em uso crônico de corticoides e/ou anti-inflamatórios nos três meses anteriores a coleta de dados, pacientes com alterações cognitivas graves e as gestantes. Foram excluídos do presente estudo: indivíduos com câncer, HIV, doenças auto-imunes ou indivíduos diagnosticados com outras doenças infecciosas durante o período da coleta de dados, aqueles em uso crônico de corticoides e/ou anti-inflamatórios nos três meses anteriores a coleta de dados, pacientes com perda de seguimento, com outras cardiopatias ou sem informações de ECMI, PAC ou TAE.

5.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados do estudo original foi realizada no período de junho de 2014 e maio de 2017 por seleção aleatória de pacientes pelo número do prontuário a partir de um banco de dados que contém todos os pacientes com DC atendidos no INI, utilizando programa específico para amostras aleatórias (WinPepi). Os indivíduos foram recrutados durante as consultas regulares no INI, momento este em que foram explicitados os principais objetivos do trabalho e eventuais dúvidas relacionadas ao projeto de pesquisa, obtendo então a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

A coleta de dados foi realizada em duas visitas: Na primeira visita, após assinatura do TCLE, foram realizadas as avaliações referentes as variáveis sociodemográficas, as variáveis clínicas e as variáveis relacionadas ao estilo de vida. Na segunda visita, foram realizados os exames ecodoppler das artérias carótidas e ecocardiograma transtorácico para avaliar a ECMI, presença de placa carotídea e quantificação do TAE. A coleta de dados do presente estudo foi realizada através de consulta e análise das informações do banco de dados.

5.3 PROCEDIMENTOS DE AFERIÇÃO

5.3.1 Variáveis sociodemográficas

As informações sobre idade, sexo, raça, escolaridade e cor da pele foram coletadas de acordo com parâmetros estabelecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE 2011). A escolaridade foi avaliada segundo o número de anos) que os participantes estudaram e a sua conclusão, sendo classificados como: 1) menos de 9 anos; 2) 9 a 12 anos; 3) mais de 12 anos. A cor da pele foi declarada pelo próprio avaliado (auto-referida) dentre as opções branca, preta, amarela, parda e indígena.

5.3.2 Variáveis relacionadas ao estilo de vida

As informações sobre tabagismo, consumo de álcool, consumo de alimentos, nível de AF, e horas de sono foram coletadas. A classificação dos indivíduos quanto ao uso de cigarros seguiu o critério estipulado pelo IBGE na Pesquisa Especial de Tabagismo – PETTab (IBGE 2009), sendo os participantes classificados em uso prévio/atual de cigarros (pessoa que no momento da pesquisa, faz uso regular de tabaco independente de há quanto tempo/fez uso ocasional de tabaco no passado por período de pelo menos três meses ou uso diário de pelo menos um mês); e não fumante (pessoa que, no momento da entrevista, não usa nenhum dos produtos do tabaco que emite fumaça, nem mesmo que ocasionalmente, ainda que os tenha experimentado). O consumo de álcool foi categorizado como bebedor atual/ex-bebedor ou nunca bebeu. O consumo de alimentos foi avaliado por meio de um recordatório de 24 horas que consistiu na identificação e quantificação de todos os alimentos e bebidas consumidos no dia anterior à entrevista. Os macronutrientes

foram calculados utilizando o software Diet Win Professional versão 2008. As horas de sono foram determinadas através de uma pergunta direta e tratadas como uma variável contínua.

O nível de AF foi determinado utilizando o questionário IPAQ (international Physical Activity Questionnaire) versão curta adaptado e validado para uso em população brasileira (85, 86). O questionário IPAQ versão curta (Anexo 1) é composto de seis perguntas sobre a duração e frequência de participação em atividades vigorosas, moderadas e caminhadas nos últimos sete dias. O nível de atividade física foi calculado em MET x minuto por semana e estratificado em tercís (alto, intermediário e baixo). Para se calcular o MET x minutos por semana, o valor em MET de cada atividade deve ser multiplicado pelo total de minutos, em seguida, multiplicada pela quantidade de vezes que foi realizada na semana. Os valores de MET atribuídos foram 3,3 METs para caminhada, 4,0 METs para atividades moderadas e 8,0 METs para atividades vigorosas. Os dados foram limitados o tempo máximo de 180 minutos por dia, permitindo um máximo de 21 horas de AF por semana para cada categoria, conforme recomendado nas diretrizes do protocolo de pontuação IPAQ (87). O nível de AF também foi avaliado como variável contínua, considerando a variação de 100 MET X minutos por semana, que representa aproximadamente 20 minutos de caminhada rápida por semana, ou aproximadamente cerca de 3 minutos de caminhada rápida por dia, todos os dias da semana (37).

5.3.3 Variáveis antropométricas e clínicas

A avaliação do estado nutricional foi realizada com o uso de medidas antropométricas (peso, estatura e circunferência da cintura). O peso foi aferido utilizando a balança digital Filizola com variação de 0,1 kg e capacidade máxima de 150 kg. A estatura foi aferida pela dupla medição utilizando o estadiômetro SECA, com variação máxima de 0,5 cm entre as medidas. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da seguinte fórmula: $IMC = \text{massa corporal (em kg)} / \text{estatura (em metros)}^2$. O valor da circunferência da cintura foi mensurado com o uso de fita antropométrica inextensível, e aferido pela menor circunferência medida entre o último arco costal e a crista ilíaca.

As comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e obesidade) foram obtidas por meio de informações de prontuários e medidas antropométricas durante a avaliação clínica do estudo. A obesidade foi determinada se o índice de massa corporal [IMC = massa (kg)/estatura em metros ao quadrado (m^2)] fosse $\geq 30 \text{ kg}/m^2$.

A classificação da forma clínica da DC foi obtida através de informações constantes no prontuário, tendo sido utilizadas para classificação as recomendações do Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (11). Os participantes foram classificados como forma cardíaca da DC se apresentassem anormalidades eletrocardiográficas relacionadas à DC (bloqueios de ramo direito de 2º e 3º graus, associados ou não a bloqueio fascicular anterior esquerdo, batimentos ventriculares prematuros frequentes, ventriculares polimorfos ou repetitivos não sustentados taquicardia, bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus, bradicardia sinusal com frequência cardíaca inferior a 50 bpm, disfunção do nódulo sinusal, bloqueio de ramo esquerdo de 2º e 3º graus, fibrilação atrial, área elétrica inativa ou onda ST-T primária alterações) e/ou alterações ecocardiográficas (anormalidades segmentares da contratilidade ventricular esquerda, dilatação ventricular esquerda ou disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo), sem ou com sintomas de insuficiência cardíaca. Para fins de análise de dados, os indivíduos com a forma cardíaca da DC foram categorizados em forma cardíaca sem (estágios A, B1 e B2) e com (estágios C e D) insuficiência cardíaca. A DC digestiva incluiu pacientes com sintomas compatíveis com megacólon ou megaesôfago (11).

5.3.4 Espessura da camada médio-intimal das artérias carótidas

A ECMI das artérias carótidas foi avaliada por meio do exame de ecodoppler da artéria carótida comum distal, a 2 cm da bifurcação carotídea, sendo realizado em ambas as artérias (direita e esquerda) através do aparelho de ultrassom vascular Vivid 7, GE Medical Systems com transdutor de 7 e 10 MHz de frequência, no modo bidimensional, cortes transverso e longitudinal da carótida comum, por um experiente ecocardiografista, mascarado para as informações sobre AF. A medida da espessura foi considerada pela distância entre duas linhas ecogênicas representadas pelas interfaces lúmen-íntima e média-adventícia da parede arterial (60).

5.3.5 Presença de placa aterosclerótica carotídea

A presença de PAC foi avaliada por meio do exame de ecodoppler das artérias carótidas comuns, internas e externas, realizado em ambas as artérias (direita e esquerda) realizado por um experiente ecocardiografista, mascarado para as informações sobre AF, através do aparelho de ultrassom vascular Vivid 7, GE Medical Systems com transdutor de 7 e 10 MHz de frequência, no modo bidimensional, cortes transverso e longitudinal dos vasos estudados. A presença de placa de ateroma foi definida pela existência de espessamento focal da parede superior a 50% em relação ao segmento carotídeo adjacente ou diâmetro ECMI superior a 1,5 mm (60).

5.3.6 Tecido adiposo epicárdico

A quantidade de TAE foi avaliada através do aparelho de ecocardiograma Vivid 7, GE Medical Systems com transdutor de 3,5 MHz de frequência, no modo bidimensional, realizado por um experiente ecocardiografista, mascarado para as informações sobre AF. A medida da espessura do TAE foi identificado como o espaço livre de ecos, entre o miocárdio da parede livre do ventrículo direito e o pericárdio visceral, no final da sístole, perpendicularmente ao anel aórtico, na janela ecocardiográfica paraesternal do eixo longo, de acordo com as recomendações de Iacobellis et al., 2003 (73).

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho faz parte de um estudo transversal intitulado “Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos com doença de Chagas crônica”, aprovado pelo CEP do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas em dezembro de 2013 (CEP 22985313.8.0000.5262), que previa a avaliação das variáveis incluídas no presente estudo (Anexo 2). O estudo seguiu a declaração dos direitos de Helsinque e a resolução 466/2012 CNS. Todos os participantes foram orientados quanto aos objetivos do estudo, que a participação no projeto era voluntária, que sua negativa não acarretaria em qualquer prejuízo no seu acompanhamento na instituição e que a qualquer momento poderiam desistir da participação no projeto de pesquisa. Todos

os participantes assinaram o TCLE que foi aplicado por um dos profissionais envolvidos no projeto, que forneceu o termo para leitura, ou fez a leitura em caso de necessidade do participante, sem restrição de tempo, estando disponíveis para retirada de possíveis dúvidas quanto aos objetivos e procedimentos a serem adotados durante a pesquisa.

5.5 ANÁLISE DE DADOS

Para a análise exploratória dos dados, foram usadas mediana, com intervalo interquartilico (25^o-75^o) para variáveis contínuas em função da distribuição não normal dos dados e porcentagens com frequências absolutas para variáveis categóricas. A comparação das medianas e dos percentuais das características clínicas, sociodemográficas e de estilo de vida entre os tercis dos níveis de atividade física foi realizada por meio dos testes de tendência de Cuzick (para variáveis contínuas) e de Jonckheere-Terpstra (para variáveis categóricas). Os mesmos testes foram utilizados para comparar os valores de ECMI e TAE (variáveis contínuas) e o percentual de PAC (variável categórica) entre os subgrupos de idade e os estágios da CCC.

A associação entre o nível de AF como variável categórica (tercis de AF) e contínua (variação de 100 MET X minutos por semana) com ECMI e TAE (como variáveis contínuas) e presença de PAC (variável categórica binária) foram avaliadas por meio de modelos de regressão linear e logística binomial, respectivamente. O gráfico acíclico direcionado (GAD) foi utilizado para ilustrar o efeito causal (seta verde) da AF (exposição) na ECMI, PAC e TAE (desfechos), considerando variáveis mediadoras (obesidade, dislipidemia, hipertensão, Diabetes Mellitus, ingestão alimentar e estágio da CCC) e potenciais variáveis de confundimento (idade, sexo, raça, escolaridade e tabagismo) levando em consideração o viés. (setas rosas)

Os modelos foram construídos de forma não ajustada e ajustada por potenciais variáveis de confundimento. O conjunto mínimo de variáveis identificadas GAD foram idade, sexo, raça, escolaridade, tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, ingestão alimentar (carboidratos, lipídios e proteínas), e estágios da CCC (sem CCC, CCC sem IC e CCC com IC), conforme apresentadas na Figura 9 construída utilizando o programa Dagitty (disponível em <https://dagitty.net/>).

Foram realizadas análises de subgrupos estratificadas por sexo, categorias de idade (<65 anos e ≥65 anos) e estágio da CCC (sem CCC, CCC sem IC e CCC com IC) para avaliar a consistência dos resultados entre os diferentes subgrupos.

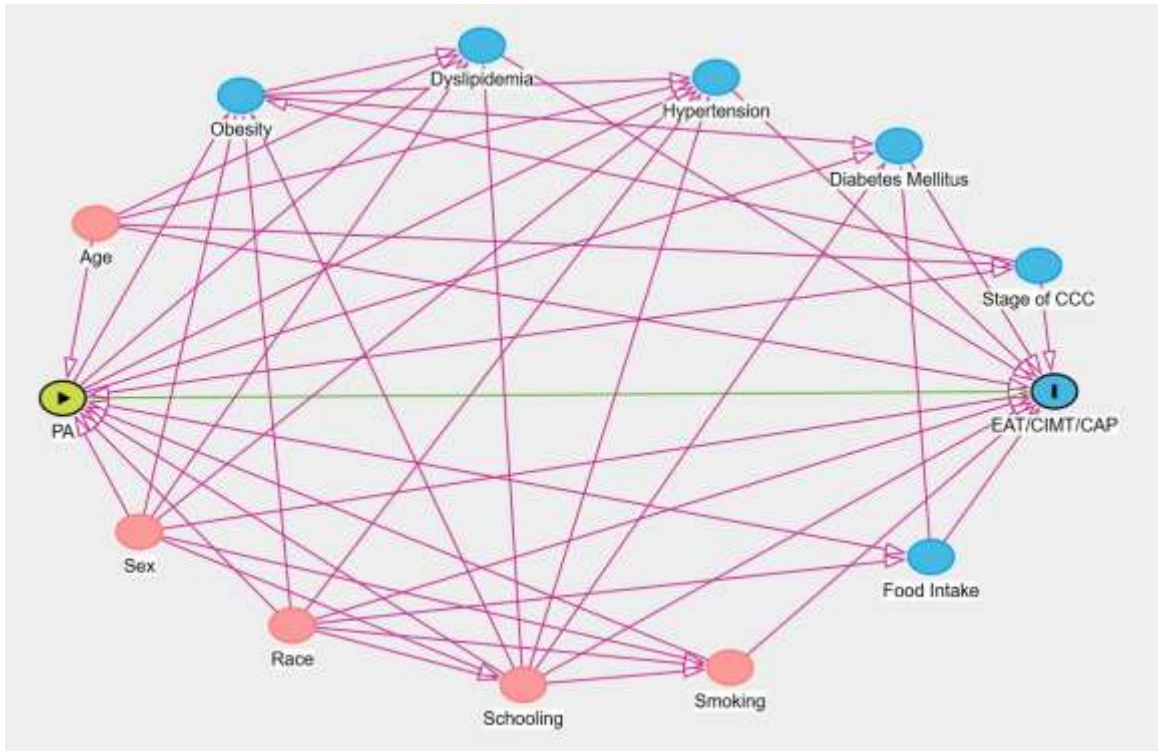


Figura 9: Gráfico áciclico direcionado para associação entre atividade física e ECMI, PAC E TAE

Para todas as análises foi considerado nível de significância estatística de 5%. A plataforma REDCap (Research Electronic Data Capture) foi empregada para gerenciar os dados, enquanto a análise estatística foi conduzida utilizando o software Stata (versão 18.0).

6 RESULTADOS

Entre os 397 pacientes recrutados, 48 pacientes foram excluídos de acordo com os critérios de elegibilidade, resultando em uma amostra de 349 pacientes, conforme detalhado na Figura 7.

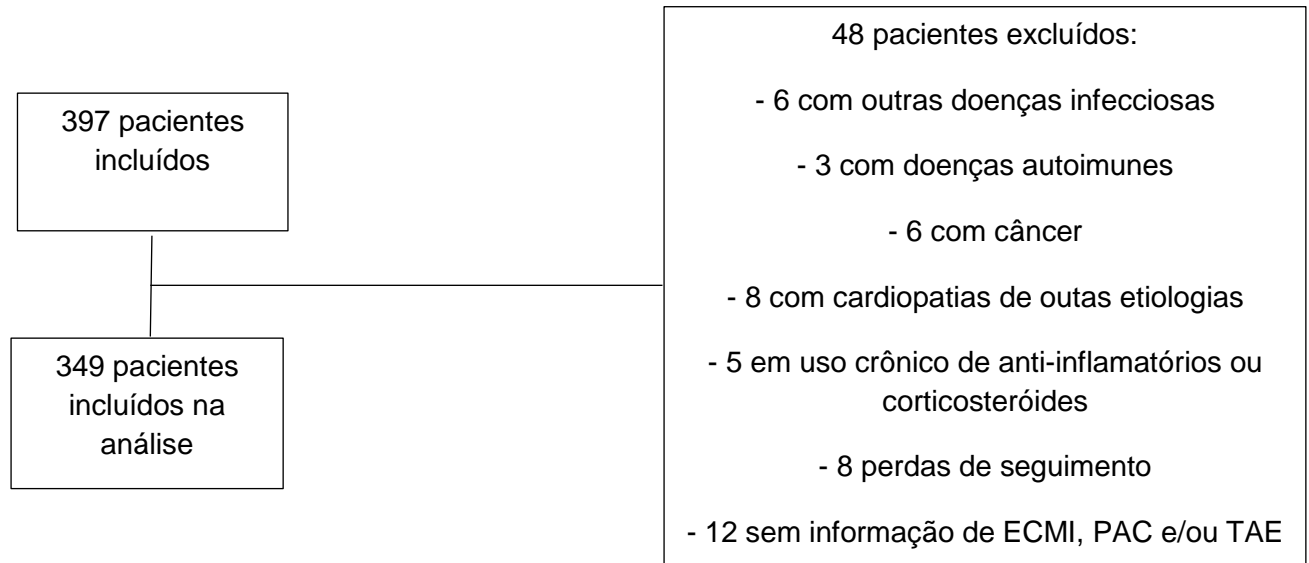


Figura 10: Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

A tabela 1 apresenta as características dos pacientes incluídos no estudo (total e estratificada) por tercís do nível de AF. Em geral, a mediana de idade foi de 62 anos; a maioria de mulheres (56,5%), com predominância de escolaridade inferior a nove anos de estudo (67,6%). A prevalência de comorbidades como hipertensão arterial foi de 67,6%, de dislipidemia de 53,9% e de obesidade de 25,5%. A forma clínica de CCC mais observada foi a cardiopatia chagásica sem IC com 53,9%. A mediana do nível de AF total foi de 1548,0 METs x minutos por semana e de AF moderada-vigorosa foi de 720,0 METs x minutos por semana. A mediana do nível de atividade física total foi de 1.548,0 METs x min/semana, enquanto a de atividade física moderada a vigorosa foi de 720,0 METs x min/semana. A mediana da ECMI foi de 0,65 mm à esquerda e 0,66 mm à direita. Observou-se que 46,4% dos participantes apresentavam PAC. A mediana da TAE foi de 5,0 mm. Considerando as características de acordo com os tercís de AF, observa-se uma tendência de redução da idade com maiores níveis de AF, bem como menores valores de ECMI e menor percentual de pacientes com PAC.

A tabela 2 apresenta as características de ECMI, PAC e TAE estratificadas por grupos de sexo, idade e estágios da CCC. Em linhas gerais, indivíduos mais velhos (≥ 65 anos) apresentaram maiores valores de ECMI a esquerda (0,61 vs 0,71 mm; $p < 0,0001$) e a direita (0,61 vs 0,73; $p < 0,0001$) e TAE (4,0 vs 6,0 mm; $p < 0,0001$) quando comparados com indivíduos < 65 anos. Adicionalmente, foi observada uma tendência de redução dos valores de TAE entre os indivíduos que apresentavam CCC

com IC em comparação aqueles sem CCC e aqueles com CCC sem IC (4,0 vs 5,0 vs 5,0 mm, respectivamente; $p < 0,04$).

A tabela 3 apresenta as estimativas para associação entre AF total com TAE, ECMI e presença de PAC. Na análise não ajustada, foi observada associação estatisticamente significativa entre o maior tercil de AF com menor ECMI esquerda ($\beta = -0,49$; IC95% -0,93 a -0,005) e direita ($\beta = -0,05$; IC95% -0,09 a -0,01). Entretanto, tais associações não mantiveram significância estatística após ajustes por potenciais variáveis de confundimento. Resultados similares foram observados para as associações ajustadas entre AF total com TAE, ECMI e presença de PAC nos diferentes subgrupos de sexo, idade e estágio da CCC, conforme demonstrado na Figura 8.

A tabela 4 apresenta as estimativas para a associação da AF moderada-vigorosa com valores de TAE, ECMI e a presença de PAC. Nas análises não ajustadas, foi observada uma associação estatisticamente significativa entre o maior tercil de AF e o menor ECMI na artéria carótida direita ($\beta = -0,05$; IC 95% -0,09 a -0,06), assim como uma associação para cada variação de 100 MET x minutos por semana ($\beta = -0,001$; IC 95% -0,002 a -0,0002). No entanto, tais associações perderam a significância estatística após ajustes para potenciais variáveis de confusão.

Tabela 1. Características dos pacientes estratificados por tercís do nível total de atividade física (n=349).

Variáveis	Todos (n=349; 100%)	Tercís de Atividade Física Total [†]			P-valor
		Baixo (n= 117; 33,6%)	Intermediário (n= 116; 33,2%)	Alto (n= 116; 33,2%)	
Idade em anos (mediana; IIQ 25-75%)	62,0 (54,0-69,0)	64,0 (56,0-71,0)	63,0 (53,0-68,5)	60,0 (51,5-65,0)	<0,001
Mulheres (%; n)	56,5 (197)	59,0 (69)	54,3 (63)	56,0 (65)	0,65
Branco vs não branco (%; n)	21,5 (75)	21,4 (25)	22,4 (26)	20,7 (24)	0,90
Escolaridade (%; n)					
< 9 anos	67,6 (236)	70,9 (83)	72,4 (84)	59,5 (69)	0,06
9-12 anos	18,6 (65)	16,2 (19)	17,2 (20)	22,4 (26)	0,22
> 12 anos	13,8 (48)	12,8 (15)	10,3 (12)	18,1 (21)	0,24
Horas de sono (mediana; IIQ 25-75%)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)	6,0 (5,3-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	0,74
Peso em Kg (mediana; IIQ 25-75%)	67,5 (59,4 – 78,6)	66,3 (58,5-76,3)	67,9 (60,2-79,4)	68,3 (61,2-78,3)	0,22
Altura em m (mediana; IIQ 25-75%)	1,60 (1,53-1,65)	1,57 (1,53-1,63)	1,60 (1,53-1,65)	1,60 (1,55-1,66)	0,99
IMC Kg/m ² (mediana; IIQ 25-75%)	26,8 (23,9-30,0)	26,3 (23,1-30,9)	27,0 (24,3-30,2)	27,0 (24,0-29,8)	0,70
Circunferência cintura em cm (mediana; IIQ 25-75%)	89,9 (82,1-98,3)	90,5 (81,2-97,2)	90,5 (81,2-97,2)	89,7 (80,8-98,7)	0,80
Número de comorbidades (mediana; IIQ 25-75%)	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	0,15
Hipertensão Arterial (%; n)	67,6 (236)	66,7 (78)	71,6 (83)	64,7 (75)	0,74
Diabetes Mellitus (%; n)	20,9 (73)	23,9 (28)	19,8 (23)	19,0 (22)	0,35
Dislipidemia (%; n)	53,9 (188)	58,1 (68)	55,2 (64)	48,3 (56)	0,13

Obesidade (%; n)		25,5 (89)	27,4 (32)	26,7 (31)	22,4 (26)	0,38
Uso anterior de Benzonidazol (%; n)		9,2 (32)	7,7 (9)	10,3 (12)	9,5 (11)	0,63
Consumo de cigarro (%; n)		46,7 (163)	49,6 (58)	51,7 (60)	38,8 (45)	0,10
Consumo de álcool (%; n)		39,5 (138)	44,4 (52)	37,0 (43)	37,0 (43)	0,24
Consumo alimentar em gramas (mediana; IIQ 25-75%)						
	Carboidratos	175,9 (137,6-240,2)	175,0 (125,7-238,8)	176,0 (138,8-237,0)	184,6 (140,4-246,3)	0,43
	Lipídeos	34,9 (25,1-48,6)	35,0 (27,3-49,0)	32,7 (24,9-43,1)	40,0 (21,7-51,6)	0,76
	Proteínas	61,9 (45,8-81,2)	48,3 (61,1-79,5)	61,7 (44,0-81,4)	65,5 (46,8-87,5)	0,43
	Fibra	16,6 (11,3-23,4)	15,9 (11,2-23,0)	16,7 (10,9-24,4)	17,0 (11,7-23,0)	0,58
Forma clínica (%; n)						
	Indeterminada	26,9 (94)	22,2 (26)	28,4 (33)	30,2 (35)	0,17
	Cardíaca	57,0 (199)	53,9 (63)	60,3 (70)	56,9 (66)	0,63
	Digestiva	3,7 (13)	4,3 (5)	4,3 (5)	2,6 (3)	0,49
	Mista	12,3 (43)	19,7 (23)	6,9 (8)	10,3 (12)	0,03
Estágio da CCC (%; n)						
	Sem envolvimento cardíaco	30,7 (107)	26,5 (31)	32,8 (38)	32,8 (38)	0,29
	CCC sem IC (estágios A, B1 e B2)	53,9 (188)	57,2 (67)	49,1 (57)	55,2 (64)	0,74
	CCC com IC (estágios C e D)	15,5(54)	16,2 (19)	18,1 (21)	12,0 (14)	0,38
Tecido adiposo epicárdico em mm		5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (3,0-6,0)	0,33
Espessura camada médio-intimal em mm						

Esquerda	0,65 (0,58-0,76)	0,68 (0,59-0,80)	0,65 (0,57-0,76)	0,61 (0,58-0,71)	0,05
Direita	0,66 (0,59-0,77)	0,68 (0,60-0,80)	0,66 (0,66-0,78)	0,61 (0,57-0,73)	0,01
Presença de placa na artéria carótida (%)	46,4 (162)	52,1 (61)	47,4 (55)	39,7 (46)	0,05

* AF: Atividade física; MET: Equivalente metabólico da tarefa; IMC: Índice de Massa Corporal; CCC: Cardiopatia chagásica crônica; IC: Insuficiência cardíaca

* Teste de Cuzick's para tendências em variáveis contínuas / Teste de Jonckheere-Terpstra para tendências em variáveis categóricas

† AF total MET.min/semana (mediana; IIQ 25-75%): Total 1548,0 (690,0-3066,0); Baixo 462,0 (120,0-690,0); Intermediário 1561,5 (1271,0-1803,5); Alto 4290,0 (3132,5-5733,0)

Tabela 2. Características de ECMI, PAC e TAE estratificadas por grupos de sexo, idade e estágios da CCC (n=349).

Variáveis	Sexo		p-valor	Idade		p-valor	Estágio da CCC			p-valor
	Masculino	Feminino		<65 anos	≥65 anos		Sem CCC	CCC sem IC	CCC com IC	
Tecido adiposo epicárdico em mm	4,5 (3,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,07	4,0 (3,0-6,0)	6,0 (4,0-7,0)	<0,0001	5,0 (3,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,04
Espessura camada médio-intimal em mm										
Esquerda	0,68 (0,59-0,80)	0,63 (0,58-0,74)	0,10	0,61 (0,56-0,70)	0,71 (0,60-0,90)	<0,0001	0,61 (0,56-0,74)	0,67 (0,60-0,79)	0,66 (0,58-0,76)	0,19
Direita	0,63 (0,59-0,78)	0,66 (0,58-0,76)	0,70	0,61 (0,56-0,70)	0,73 (0,64-0,88)	<0,0001	0,63 (0,58-0,73)	0,67 (0,60-0,79)	0,64 (0,58-0,73)	0,46
Presença de placa na artéria carótida (%)	44,1 (67)	48,2 (95)	0,44	29,6 (63)	72,8 (99)	<0,0001	40,2 (43)	52,7 (99)	37,0 (20)	0,66

Tabela 3. Estimativa da associação entre nível de AF total com TAE, ECMI e presença de placa na carótida em pacientes com DC crônica (n=349).

Variáveis	Tercis de AF Total (MET.min/semana)			Contínuo por 100 MET x min/semana (n=349)
	Baixo (n=117)	Intermediário (n=116)	Alto (n=116)	
β (IC 95%)				
ECMI esquerda				
Não ajustado	Referência	-0,29 (-0,73 a +0,15)	-0,49 (-0,93 a -0,005)	-0,0004 (-0,0001 a +0,0004)
Ajustado*		-0,01 (-0,05 a +0,03)	-0,02 (-0,06 a +0,03)	+0,0002 (-0,001 a +0,001)
ECMI direita				
Não ajustado	Referência	-0,01 (-0,05 a +0,03)	-0,05 (-0,09 a -0,01)	-0,001 (-0,002 a +0,0003)
Ajustado*		+0,01 (-0,03 a +0,05)	-0,01 (-0,05 a +0,02)	-0,0003 (-0,001 a +0,004)
TAE				
Não ajustado	Referência	+0,09 (-0,41 a +0,59)	-0,15 (-0,65 a + 0,35)	-0,01 (-0,02 a +0,001)
Ajustado*		+0,21 (-0,24 a +0,68)	+0,16 (-0,30 a + 0,63)	-0,002 (-0,01 a +0,01)
OR (IC95%)				
PAC				
Não ajustado	Referência	0,82 (0,49 a 1,39)	0,60 (0,36 a 1,01)	0,99 (0,99 a 1,01)
Ajustado*		1,19 (0,63 a 2,21)	1,04 (0,55 a 1,96)	1,00 (0,99 a 1,02)

* Ajustado por idade, sexo, raça, escolaridade, tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, ingestão alimentar (carboidratos, lipídios e proteínas), e estágios da CCC (sem CCC, CCC sem IC e CCC com IC). ECMI: espessura da camada médio-intimal; TAE: tecido adiposo epicárdico; PAC: placa aterosclerótica carotídea.

Tabela 4. Estimativa da associação entre nível de AF moderada-vigorosa com TAE, ECMI e presença de placa na carótida em pacientes com DC crônica (n=349).

Variáveis	Tercis de AF Total (MET.min/semana)			Contínuo por 100 MET x min/semana (n=349)
	Baixo (n=117)	Intermediário (n=116)	Alto (n=116)	
β (IC 95%)				
ECMI esquerda				
Não ajustado	Referência	-0,008 (-0,05 a +0,04)	-0,04 (-0,09 a +0,001)	-0,0006 (-0,002 a +0,0004)
Ajustado*		+0,01 (-0,02 a +0,06)	-0,01 (-0,05 a +0,03)	+0,0002 (-0,0008 a +0,001)
ECMI direita				
Não ajustado	Referência	-0,01 (-0,05 a +0,03)	-0,05 (-0,09 a -0,06)	-0,001 (-0,002 a -0,0002)
Ajustado*		+0,02 (-0,02 a +0,05)	-0,006 (-0,04 a +0,03)	-0,0001 (-0,001 a +0,001)
TAE				
Não ajustado	Referência	+0,07 (-0,42 a +0,60)	-0,25 (-0,75 a +0,26)	-0,01 (-0,02 a +0,0005)
Ajustado*		+0,29 (-0,16 a +0,76)	+0,04 (-0,43 a +0,51)	-0,005 (-0,02 a +0,01)
OR (IC95%)				
PAC				
Não ajustado	Referência	0,63 (0,38 a 1,05)	0,71 (0,42 a 1,20)	0,99 (0,98 a 1,01)
Ajustado*		0,88 (0,47 a 1,63)	1,26 (0,67 a 2,38)	1,01 (0,99 a 1,03)

* Ajustado por idade, sexo, raça, escolaridade, tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, ingestão alimentar (carboidratos, lipídios, proteínas), e estágios da CCC (sem CCC, CCC sem IC e CCC com IC). ECMI: espessura da camada médio-intimal; TAE: tecido adiposo epicárdico; PAC: placa aterosclerótica carotídea

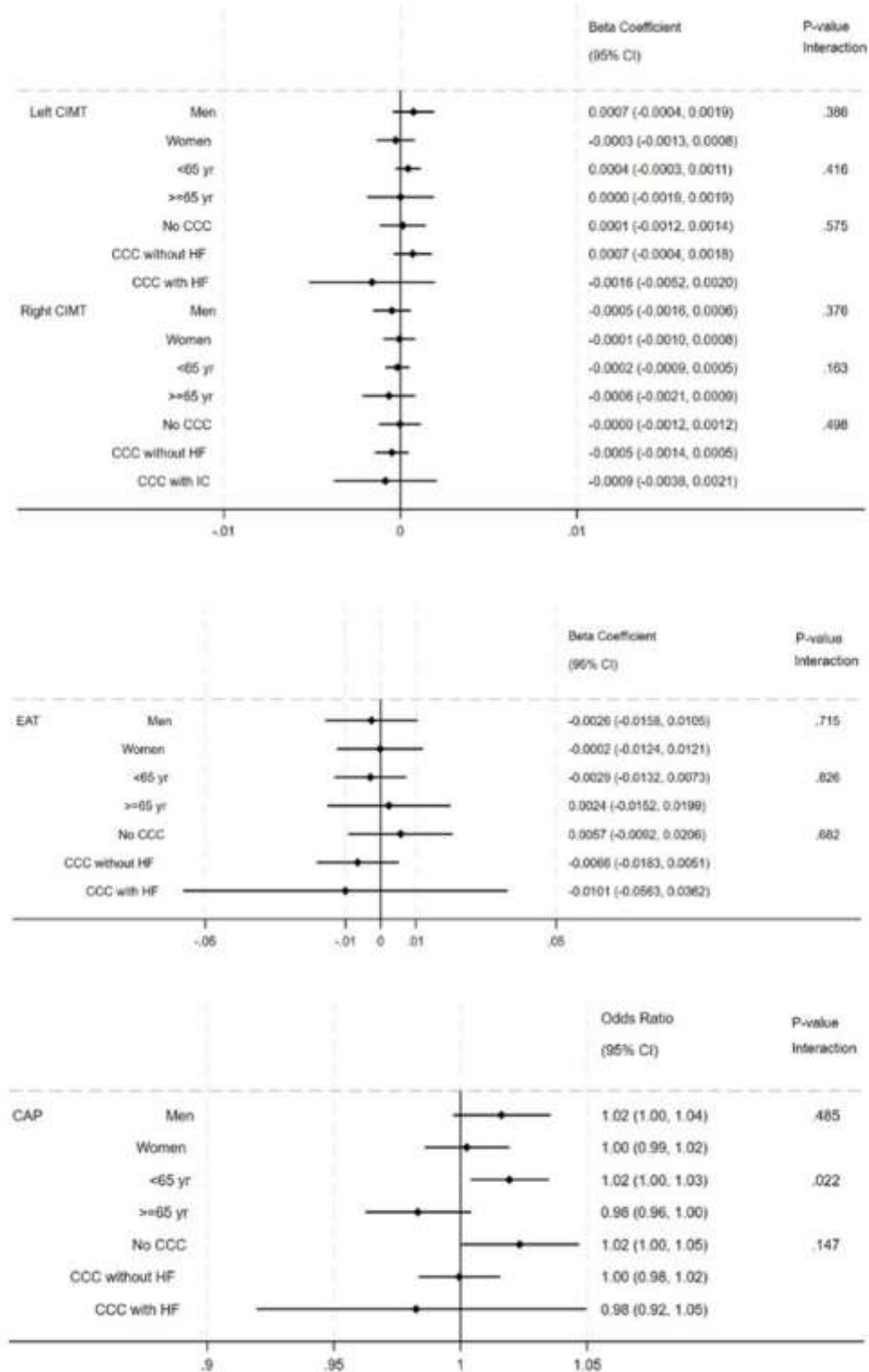


Figura 11. Forest Plot para associações ajustadas entre AF total (contínuo por 100 MET x min/semana) com TAE, ECMI e presença de PAC nos diferentes subgrupos de sexo, idade e estágio da CCC.

Sex: model adjusted for age, race, schooling, smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia, food intake (carbohydrate, lipids, proteins), and stages of CCC (without CCC, CCC without HF, e CCC with HF); Age: model adjusted for age, sex, race, schooling, smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia, food

intake (carbohydrate, lipids, proteins), and stages of CCC (without CCC, CCC without HF, e CCC with HF); CCC stages: model adjusted for age, sex, race, schooling, smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia, and food intake (carbohydrate, lipids, proteins).

7 DISCUSSÃO

No melhor de nosso conhecimento, este é um dos primeiros estudos a investigar marcadores de aterosclerose subclínica (ECMI, PAC e TAE) em pacientes com DC, avaliando também a sua relação com os níveis de AF. Nossos achados revelaram valores de ECMI similares a valores encontrados em outras populações na literatura, considerando adultos assintomáticos de países de baixa e média renda (88). Os resultados também são consistentes com dados da população brasileira, conforme demonstrado pelo estudo ELSA-Brasil (89). No entanto, apesar das características inflamatórias da DC, os valores observados no presente estudo são inferiores aos encontrados em outras doenças crônicas com características inflamatórias, como artrite reumatoide (90). Essa diferença pode ser atribuída ao perfil inflamatório distinto entre as condições, uma vez que na DC crônica a inflamação tende a ser menos sistêmica quando comparada à da artrite reumatoide (91, 92).

Em relação ao percentual de PAC, observamos menor prevalência em nossa amostra em comparação com estudos do Brasil e de outros países, apesar de faixa etária semelhante (93-95). Nesse contexto, pode-se considerar que a DC apresenta peculiaridades que influenciam o desenvolvimento da aterosclerose de maneira distinta em comparação a outras populações. Alguns estudos têm proposto diferentes mecanismos imunológicos que explicam menor prevalência e gravidade de aterosclerose na DC (49, 50). A resposta imunológica inflamatória crônica que ocorre na DC é modulada de forma a não promover tanto a aterosclerose quanto se esperaria em um quadro inflamatório sistêmico crônico, em função de um perfil imunológico com a polarização dos macrófagos maior para o fenótipo M2, caracterizado por menor atividade inflamatória e maior capacidade de resolução da inflamação. Macrófagos M2 têm menor produção de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- α e IL-6, que são fundamentais para a aterogênese (96, 97). Além disso, a enzima transialidase produzida pelo *T. cruzi*, tem demonstrado reduzir a atividade inflamatória e quantidade de placa aterosclerótica em modelos experimentais. Entretanto, essa teoria nunca foi demonstrada em humanos (50).

Em relação a TAE, nosso estudo demonstrou que indivíduos com DC crônica apresentam valores superiores aos encontrados em outros trabalhos conduzidos em uma população saudável (98, 99). De forma similar, Rodeles et al. observaram que o TAE em pacientes com DC crônica foi superior ao do grupo controle sem a doença, o que pode estar associado a alterações metabólicas agravadas pela coexistência de resistência à insulina (78). Além disso, pode-se considerar que o tecido adiposo epicárdico está fortemente associado à atividade pró-inflamatória (100). São necessários mais estudos para verificar se essa associação está relacionada ao papel da TAE como um possível nicho imunológico e nutricional favorável ao *T. cruzi*, uma vez que a regulação imunológica do hospedeiro pode levar à reativação do parasita e causar maior dano cardíaco (78).

Nosso estudo também investigou as características de TAE, ECMI e PAC estratificadas por sexo, idade e estágio da CCC. No que diz respeito ao sexo, os resultados foram consistentes para todas as variáveis investigadas (TAE, ECMI e PAC). Isso pode ser explicado pelo caráter inflamatório da DC, que parece exercer uma influência maior do que as diferenças hormonais e metabólicas entre os sexos (101). Por outro lado, como esperado, indivíduos com 65 anos ou mais apresentaram valores maiores de TAE, ECMI e maior percentual de PAC em comparação aos mais jovens, apontando para um possível acúmulo progressivo de TAE e avanço do processo de aterosclerose com o envelhecimento. A possível explicação para essa diferença pode estar relacionada às consequências do envelhecimento sobre o sistema cardiovascular, caracterizado pela calcificação de paredes vasculares e consequente maior acúmulo de lipídios, o que contribui para o processo de aterosclerose (102). No que diz respeito a comparação entre os estágios da CCC, a redução do TAE nos estágios avançados da CCC (com IC), pode ser explicada por maior estado catabólico observado nesses indivíduos, levando a menor acúmulo de gordura sistêmico bem como caquexia cardíaca e à remodelação cardíaca, que diminuem o acúmulo de gordura epicárdica (103-105).

Em relação a associação entre o nível de AF e as variáveis estudadas, apesar de terem sido observadas relações estatisticamente significativas entre maiores níveis de AF e menores índices de ECMI nas análises não ajustadas, tais associações não se mantiveram no modelo ajustado por potenciais variáveis de confundimento. Desta forma, as associações no modelo não ajustado podem ser explicadas pela influência

das variáveis confundidoras, principalmente a idade, que usualmente encontra-se associada tanto aos níveis de AF como com os marcadores de aterosclerose subclínica investigados no presente estudo (106, 107). Os resultados das análises de associação de nosso estudo se contrastam com alguns outros estudos da literatura, pois embora em população de alto risco cardiovascular (por exemplo, pessoas com histórico de doença cardíaca ou com presença de fatores de risco como hipertensão arterial ou dislipidemia)(108) tenham sido observadas associações inversas entre níveis de AF e marcadores de aterosclerose subclínica (ECMI e PAC) (108), nossos achados não confirmaram tais resultados em uma população com DC. Além disso, estudo anterior menciona que AF moderada a vigorosa pode reduzir aterosclerose em coronárias e carótidas, especialmente em idosos com placas estáveis (109). Esse fato contrastante carece de um consenso sobre as possíveis causas, mas acredita-se que a ausência de associação em nosso estudo possa estar relacionada a especificidades fisiopatológicas da DC, como inflamação crônica e alterações no sistema nervoso autônomo, que podem moderar os efeitos vasculares da AF. Isso sugere que estratégias de gerenciamento do risco cardiovascular em pessoas com DC devem ser mais amplas, indo além da recomendação de AF, mas abordando também o controle de comorbidades.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. O delineamento transversal impede a determinação de relações causais, pois exposição e desfecho são avaliados simultaneamente. Além disso, a amostra inclui apenas pacientes acompanhados regularmente no ambulatório do INI/Fiocruz, o que pode ter direcionado os nossos resultados para a hipótese nula, uma vez que esses pacientes costumam receber cuidados padrão relacionados ao tratamento de comorbidades associadas a um pior perfil de saúde cardiovascular. Adicionalmente, a avaliação do nível de AF por questionário aumenta a possibilidade de erro de mensuração, atenuando as associações e direcionando os resultados para a hipótese nula. Por fim, a obtenção de imagens por ultrassom vascular e ecocardiograma pode ser comprometida por limitações técnicas (presença de sombra acústica, imagens subótimas ou anatomia do paciente), resultando em avaliações menos precisas dos parâmetros de saúde cardiovascular investigados. Estudos futuros poderiam empregar métodos mais precisos para avaliar a atividade física e técnicas avançadas de imagem para melhorar a qualidade dos dados.

8 CONCLUSÃO

Os níveis de AF não estiveram associados aos valores de TAE, PAC e ECMI em pacientes com DC crônica. Esses achados indicam que os níveis de AF, isoladamente, não se relacionam com marcadores de aterosclerose subclínica nessa população. O estudo sugere a necessidade de estratégias multifatoriais que associem a prática AF com o controle de fatores metabólicos e de comorbidades nesta população.

9 PRODUTO RELACIONADO A DISSERTAÇÃO

A presente dissertação permitiu a elaboração de um artigo científico submetido a revista científica internacional indexada (Anexo 3).

REFERÊNCIAS

1. Chagas C. Ueber eine neue Trypanosomiasis des Menschen. Studien über Morphologie und Entwicklungszyklus des Schizotrypanum cruzi n. gen, n. sp, Erreger einer neuen Krankheit des Menschen. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159.
2. Pereiro AC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. The Lancet. 2019;393(10180):1486-7.
3. Echeverria LE, Morillo CA. American trypanosomiasis (Chagas disease). Infectious Disease Clinics. 2019;33(1):119-34.
4. Santos É, Falcão LM. Chagas cardiomyopathy and heart failure: From epidemiology to treatment. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition). 2020;39(5):279-89.
5. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. The Lancet. 2018;391(10115):82-94.
6. de Sousa AS, Vermeij D, Ramos AN, Luquetti AO. Chagas disease. The Lancet. 2024;403(10422):203-18.
7. Saraiva RM, Mediano MFF, Mendes FS, da Silva GMS, Veloso HH, Sengeniz LHC, et al. Chagas heart disease: an overview of diagnosis, manifestations, treatment, and care. World Journal of Cardiology. 2021;13(12):654.
8. Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CDL, de Oliveira LC, Ferreira AM, Cunha-Neto E, et al. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. BMJ open. 2016;6(5):e011181.
9. Bern C. Chagas' disease. New England Journal of Medicine. 2015;373(5):456-66.
10. Barbosa MPT, Carmo AALd, Rocha MOdC, Ribeiro ALP. Ventricular arrhythmias in Chagas disease. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2015;48(1):4-10.
11. Dias JCP, Ramos Jr AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. 2 nd Brazilian consensus on Chagas disease, 2015. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2016;49:03-60.
12. Marin-Neto JA, Rassi Jr A, Oliveira GMM, Correia LCL, Ramos Júnior AN, Luquetti AO, et al. SBC guideline on the diagnosis and treatment of patients with cardiomyopathy of chagas disease–2023. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2023;120:e20230269.
13. Ribeiro LG, Gonçalves TR, Paravidino VB, Costa HS, Junior LFR, Mazzoli-Rocha F, et al. Chagas heart disease is associated with decreased physical activity levels: A cross-sectional analysis. IJC Heart & Vasculature. 2024;52:101407.

14. Jackson Y, Castillo S, Hammond P, Besson M, Brawand-Bron A, Urzola D, et al. Metabolic, mental health, behavioural and socioeconomic characteristics of migrants with Chagas disease in a non-endemic country. *Tropical Medicine & International Health*. 2012;17(5):595-603.
15. Young DR, Hivert M-F, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, et al. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(13):e262-e79.
16. Menezes M. Encontrou um inseto transmissor da doença de Chagas? Veja o que fazer. [imagem na internet]. Rio de Janeiro. Fiocruz 2024. [citado 2024 ago 12]. Disponível em: <https://fiocruz.br/noticia/2024/01/encontrou-um-inseto-transmissor-da-doenca-de-chagas-veja-o-que-fazer2024>.
17. Echeverría LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, et al. WHF IASC roadmap on Chagas disease. *Global heart*. 2020;15(1).
18. World Health Organization. Chagas disease (also known as American trypanosomiasis). [Internet]. Geneva: WHO; 2025 [citado 2025 jun 13]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)2025](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)2025).
19. Moncayo Á, Silveira AC. Current epidemiological trends of Chagas disease in Latin America and future challenges: Epidemiology, surveillance, and health policies. *American Trypanosomiasis Chagas Disease*. 2017:59-88.
20. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(6):845-52.
21. Santos EF, Silva AA, Leony LM, Freitas NE, Daltro RT, Regis-Silva CG, et al. Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: a nationwide spatiotemporal analysis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2020;14(8):e0008445.
22. Shikanai Yasuda MA. Emerging and reemerging forms of *Trypanosoma cruzi* transmission. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2022;117:e210033.
23. Luquetti AO, Tavares SBdN, Siriano LdR, Oliveira RAd, Campos DE, Morais CAd, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in central Brazil. A study of 1,211 individuals born to infected mothers. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015;110(3):369-76.
24. Cicora F, Ecurra V, Silguero S, González IM, Roberti JE. Use of kidneys from *Trypanosoma Cruzi*-infected donors in naive transplant recipients without prophylactic therapy: the experience in a high-risk area. *Transplantation*. 2014;97(1):e3-e4.
25. Kun H, Moore A, Mascola L, Frank S, Gena L, Kubak B, et al. Transmission of *Trypanosoma cruzi* by Heart Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(11):1534-40.

26. de Andrade JP, Marin Neto JA, de Paola AAV, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F. I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(6):434-42.
27. Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Saraiva RM, Sousa ASd. Indeterminate form of Chagas disease: historical, conceptual, clinical, and prognostic aspects. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2021;54:e0254-2021.
28. de Vigilância MdSS. Brazilian Consensus on Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2005;38:7-29.
29. Nunes MCP, Bern C, Clark EH, Teixeira AL, Molina I. Clinical features of Chagas disease progression and severity. *The Lancet Regional Health–Americas.* 2024;37.
30. Laporta GZ, Lima MM, Maia da Costa V, Lima Neto MMd, Palmeira SL, Rodovalho SR, et al. Estimativa de prevalência de doença de Chagas crônica nos municípios brasileiros. *Revista Panamericana de Salud Pública.* 2024;48:e28.
31. Hasslocher-Moreno AM, Saraiva RM, Brasil PEAA, Sangenis LHC, Xavier SS, Sousa ASd, et al. Temporal changes in the clinical-epidemiological profile of patients with Chagas disease at a referral center in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2021;54:e0040-2021.
32. Cucunubá ZM, Gutiérrez-Romero SA, Ramírez J-D, Velásquez-Ortiz N, Ceccarelli S, Parra-Henao G, et al. The epidemiology of Chagas disease in the Americas. *The Lancet Regional Health–Americas.* 2024;37.
33. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports.* 1985;100(2):126.
34. Negrão CE, Pereira-Barretto AC, Rondon MUPB. Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata. *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata* 2019. p. 1-836.
35. Valenzuela PL, Ruilope LM, Santos-Lozano A, Wilhelm M, Kränkel N, Fiuza-Luces C, et al. Exercise benefits in cardiovascular diseases: from mechanisms to clinical implementation. *European Heart Journal.* 2023;44(21):1874-89.
36. Štursová P, Budinska X, Novakova Z, Dobšák P, Babula P. Sports activities and cardiovascular system change. *Physiological Research.* 2023;72(Suppl 5):S429.
37. Liguori G, Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
38. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British journal of sports medicine.* 2020;54(24):1451-62.

39. Strain T, Flaxman S, Guthold R, Semanova E, Cowan M, Riley LM, et al. National, regional, and global trends in insufficient physical activity among adults from 2000 to 2022: a pooled analysis of 507 population-based surveys with 5· 7 million participants. *The Lancet Global Health*. 2024;12(8):e1232-e43.
40. Jeong S-W, Kim S-H, Kang S-H, Kim H-J, Yoon C-H, Youn T-J, et al. Mortality reduction with physical activity in patients with and without cardiovascular disease. *European heart journal*. 2019;40(43):3547-55.
41. Sun J, Wu H, Zhao M, Magnussen CG, Xi B. Dose-response association of leisure time physical activity with mortality in adults with major chronic diseases. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:1048238.
42. Santos-Filho JC, Vieira MC, Xavier IG, Maciel ER, Rodrigues Junior LF, Curvo EO, et al. Quality of life and associated factors in patients with chronic Chagas disease. *Tropical Medicine & International Health*. 2018;23(11):1213-22.
43. Vieira MC, Mendes FdSNS, da Silva PS, da Silva GMS, Mazzoli-Rocha F, de Sousa AS, et al. Effect of an exercise-based cardiac rehabilitation program on quality of life of patients with chronic Chagas cardiomyopathy: results from the PEACH randomized clinical trial. *Scientific Reports*. 2024;14(1):8208.
44. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathology international*. 2022;72(3):151-60.
45. Nielsen RV, Fuster V, Bundgaard H, Fuster JJ, Johri AM, Kofoed KF, et al. Personalized Intervention Based on Early Detection of Atherosclerosis: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;83(21):2112-27.
46. Kalil Filho R, Fuster V, Albuquerque CPd. Medicina cardiovascular reduzindo o impacto das doenças. *Medicina cardiovascular reduzindo o impacto das doenças*2016. p. 3-1066.
47. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovascular Research*. 2021;117(13):2525-36.
48. Saraiva RM. *Ecodoppler da artéria carótida direita com placa de ateroma em bulbo*. INI/Fiocruz: Rio de Janeiro, 2015.
49. Cardoso S, Azevedo Filho CFd, Fernandes F, Ianni B, Torreão JA, Marques MD, et al. Lower prevalence and severity of coronary atherosclerosis in chronic chagas' disease by coronary computed tomography angiography. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2021;115:1051-60.
50. Higuchi MdL. Absence of Atherosclerosis in Chagas' Disease: The Role of Trypanosoma Cruzi Transialidase. *SciELO Brasil*; 2021. p. 1061-2.

51. Mendes FdSNS, Mediano MFF, Silva RS, Xavier SS, do Brasil PEAA, Saraiva RM, et al. Discussing the score of cardioembolic ischemic stroke in Chagas disease. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2020;5(2):82.
52. Murray CS, Nahar T, Kalashyan H, Becher H, Nanda NC. Ultrasound assessment of carotid arteries: current concepts, methodologies, diagnostic criteria, and technological advancements. *Echocardiography*. 2018;35(12):2079-91.
53. Albricker ACL, Freire CMV, Santos SNd, Alcantara MLd, Cantisano AL, Porto CLL, et al. Atualização da Recomendação para Avaliação da Doença das Artérias Carótidas e Vertebrais pela Ultrassonografia Vascular: DIC, CBR, SBACV–2023. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2023;120(10):e20230695.
54. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
55. Salonen R, Salonen J. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *Journal of internal medicine*. 1991;229(3):225-31.
56. Andersson C, Naylor M, Tsao CW, Levy D, Vasan RS. Framingham heart study: JACC focus seminar, 1/8. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(21):2680-92.
57. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The lancet*. 2014;383(9921):999-1008.
58. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann S, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: Integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clinical cardiology*. 2004;27(7):388-92.
59. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *circulation*. 1986;74(6):1399-406.
60. Touboul P-J, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006) An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovascular diseases*. 2007;23(1):75-80.
61. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of echocardiography*. 2008;21(2):93-111.

62. Saraiva RM. Ecodoppler da artéria carótida direita com medida da ECMI. INI/Fiocruz: Rio de Janeiro, 2015.
63. Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(10):1025-38.
64. Simova I. Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement. *J Cardiol Pract*. 2015;13(21):1-14.
65. Freire C, Alcantara Md, Santos Sd, Amaral Sd, Veloso O, Porto C. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia–DIC-SBC. *Arq Bras Cardiol*. 2015;28(especial):e1-e64.
66. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2016;133(9):849-58.
67. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37(1):87-92.
68. Santos IS, Bittencourt MS, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, et al. Carotid intima–media thickness value distributions in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis*. 2014;237(1):227-35.
69. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *American journal of epidemiology*. 2002;156(9):871-81.
70. Avaliação do complexo mediointimal na carótida comum 2020. [Internet]. São Paulo. Fleury Medicina e Saúde; 2020 [citado 2025 jul 01]. Disponível em: [\[https://www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/avaliacao-do-complexo-mediointimal-na-carotida-comum\]](https://www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/avaliacao-do-complexo-mediointimal-na-carotida-comum).
71. Cheung CL, Cheung BM. Predictors of carotid atherosclerosis in young adults: insights from the Bogalusa Heart Study. *Am Heart Assoc*; 2021. p. e021887.
72. Doukbi E, Soghomonian A, Sengenès C, Ahmed S, Ancel P, Dutour A, et al. Browning epicardial adipose tissue: friend or foe? *Cells*. 2022;11(6):991.
73. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(11):5163-8.

74. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(12):1311-9.
75. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity research*. 2003;11(2):304-10.
76. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *American heart journal*. 2007;153(6):907-17.
77. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*. 1989;94(2):225-32.
78. Rodeles LM, Castro M, Zamora MAG, Savarino R, Peverengo LM, Prochetto ES, et al. Increased epicardial adipose tissue thickness associated with increased metabolic risk and the presence of heart failure in patients with Chronic Chagas disease. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;115(9):1054-60.
79. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases. *Endocrine*. 2014;46:8-15.
80. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, Otsuka K, Taguchi H, Shimada K. Relationships between periventricular epicardial adipose tissue accumulation, coronary microcirculation, and left ventricular diastolic dysfunction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(11):1489-97.
81. Le Jemtel TH, Samson R, Ayinapudi K, Singh T, Oparil S. Epicardial adipose tissue and cardiovascular disease. *Current hypertension reports*. 2019;21:1-11.
82. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013;101:e18-e28.
83. Magliano CAS, Nascimento CAS, Castelli RC, Pustilnic A, Saraiva RM. Reference Values for Epicardial Fat Diameter Measured by Echocardiography in a Normal Population. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2011;24(1):24-9.
84. Saraiva RM. Ecocardiograma transtorácico mostrando área de tecido adiposo epicárdico na parede livre do ventrículo direito. INI/Fiocruz: Rio de Janeiro, 2015.
85. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira L, et al. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. *Rev Bras ativ fis saúde*. 2001;6(2):5-18.

86. Craig CL MA, Sjostrom M, et al. . International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(8):1381-95.
87. Committee IR. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms. 2005.
88. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *The Lancet Global Health*. 2020;8(5):e721-e9.
89. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, et al. Low Impact of Traditional Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness: The ELSA-Brasil Cohort. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(9):2054-9.
90. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, de Vet HC, Gonzalez-Gay MA, Smulders YM, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;40(5):389-97.
91. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2541-9.
92. Campos FA, Magalhães ML, Moreira HT, Pavão RB, Lima Filho MO, Lago IM, et al. Chagas cardiomyopathy as the etiology of suspected coronary microvascular disease. A comparison study with suspected coronary microvascular disease of other etiologies. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021;115:1094-101.
93. Souza AWSd, Hatta FS, Miranda Jr F, Sato EI. Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus: frequency and associated risk factors. *Sao Paulo Medical Journal*. 2005;123:137-42.
94. Ihle-Hansen H, Vigen T, Ihle-Hansen H, Rønning OM, Berge T, Thommessen B, et al. Prevalence of carotid plaque in a 63-to 65-year-old Norwegian cohort from the general population: the ACE (Akershus Cardiac Examination) 1950 study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(10):e008562.
95. Carvalho-Romano LF, Bonafe RP, Paim LR, Marques ER, Vegian CF, Pio-Magalhaes JA, et al. Association of carotid wall layers with atherosclerotic plaques and cardiac hypertrophy in hypertensive subjects. *Journal of Human Hypertension*. 2022;36(8):732-7.
96. Zanluqui NG, Wowk PF, Pinge-Filho P. Macrophage polarization in Chagas disease. 2015.
97. Sanmarco LM, Eberhardt N, Ponce NE, Cano RC, Bonacci G, Aoki MP. New insights into the immunobiology of mononuclear phagocytic cells and their relevance to the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Frontiers in immunology*. 2018;8:1921.

98. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(3):339-45.
99. Magliano CAdS, Nascimento CAdS, Innocenzi AM, Pustilnic A, Castelli RdC, Saraiva RM. Reference values for epicardial fat diameter measured by echocardiography in a normal population. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2011:16-22.
100. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.
101. Varghese M, Griffin C, McKernan K, Eter L, Lanzetta N, Agarwal D, et al. Sex Differences in Inflammatory Responses to Adipose Tissue Lipolysis in Diet-Induced Obesity. *Endocrinology*. 2019;160(2):293-312.
102. Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective: JACC focus seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(8):931-41.
103. Santos JBdF, Gottlieb I, Tassi EM, Camargo GC, Atié J, Xavier SS, et al. Cardiac fibrosis and changes in left ventricle function in patients with chronic chagas heart disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021;117:1081-90.
104. Tavares LCA, Lage SHG, Bocchi EA, Issa VS. Undernutrition and Cachexia in Patients with Decompensated Heart Failure and Chagas Cardiomyopathy: Occurrence and Association with Hospital Outcomes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2022;118:3-11.
105. Saraiva RM, Mediano MFF, Quintana MS, da Silva GMS, Costa AR, Sousa AS, et al. Two-dimensional strain derived parameters provide independent predictors of progression to Chagas cardiomyopathy and mortality in patients with Chagas disease. *IJC Heart & Vasculature*. 2022;38:100955.
106. Aengevaeren VL, Mosterd A, Sharma S, Prakken NH, Möhlenkamp S, Thompson PD, et al. Exercise and coronary atherosclerosis: observations, explanations, relevance, and clinical management. *Circulation*. 2020;141(16):1338-50.
107. Narendrula A, Brinza E, Davey CH, Longenecker CT, Webel AR. Relationship between objectively measured physical activity and subclinical cardiovascular disease: a systematic review. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2024;10(1).
108. Chen L, Bi Y, Su J, Cui L, Han R, Tao R, et al. Physical activity and carotid atherosclerosis risk reduction in population with high risk for cardiovascular diseases: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2022;22(1):250.

109. Ekblom-Bak E, Börjesson M, Ekblom Ö, Angerås O, Bergman F, Berntsson C, et al. Accelerometer derived physical activity and subclinical coronary and carotid atherosclerosis: cross-sectional analyses in 22 703 middle-aged men and women in the SCAPIS study. *BMJ open*. 2023;13(11):e073380.

ANEXOS

ANEXO 1. Questionário internacional de atividade física IPAQ versão curta.



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA

Nome: _____

Data: ____/____/____

Idade : _____ Sexo: F () M ()

Para responder as questões lembre-se 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

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 às 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 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 **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** ?

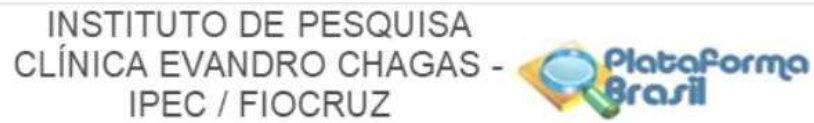
horas: _____ Minutos: _____

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

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

ANEXO 2: Parecer Consubstanciado Do CEP

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA RESIDENTES NA REGIÃO METROPOLITANA DO RIO DE JANEIRO

Pesquisador: Mauro Felipe Felix Mediano

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22985313.8.0000.5262

Instituição Proponente: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC / FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 490.824

Data da Relatoria: 09/12/2013

Apresentação do Projeto:

Conforme descrito no parecer 466.746 de 11/11/2013.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme descrito no parecer 466.746 de 11/11/2013.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no parecer 466.746 de 11/11/2013.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme descrito no parecer 466.746 de 11/11/2013.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As alterações NO TCLE recomendadas no parecer 466.746 de 11/11/2013 foram incorporadas na versão atual.

Continuação do Parecer: 490.824

Recomendações:

Recomendou-se a inclusão de dois médicos cardiologistas co-reponsáveis pela execução do projeto; o que foi atendido satisfatoriamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as recomendações feitas para o TCLE foram atendidas. Considera-se o projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 12 de Dezembro de 2013.

Assinador por:

Léa Ferreira Camillo-Coura

(Coordenado

ANEXO 3 – Artigo científico submetido para periódico internacional (international journal of cardiology - ijccjournal-d-25-03629)

Association between physical activity levels and subclinical atherosclerosis markers in patients with chronic Chagas disease: a cross-sectional study

Erica Maria Diferenz^a; Roberto Magalhães Saraiva^b; Andréa Rodrigues da Costa^b; Whesley Tanor Silva^b; Mauro Augusto dos Santos^{a,c}; Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno^b; Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes^b; Luiz Fernando Rodrigues Junior^a; Daniel Arthur Barata Kasal^a; Mauro Felipe Felix Mediano^{a,b}

^a *Department of Research and Education, National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, RJ, 22240-006, Brazil.*

^b *Oswaldo Cruz Foundation, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.*

^c *Laboratory of Human Performance, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.*

All authors takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

Corresponding author:

Mauro F F Mediano, Avenida Brasil 4365, Rio de Janeiro, RJ, 21040-900, Brazil

E-mail: mffmediano@gmail.com

Acknowledgement of grant support: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

Conflicts of interest: None to declare

Keywords: Chagas disease; Cardiovascular health; Physical activity; Lifestyle