



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

FERNANDO CESAR DE CASTRO E SOUZA

AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA
CHAGÁSICA EM RELAÇÃO ÀS NÃO CHAGÁSICAS ATRAVÉS DO TESTE
CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

Rio de Janeiro

2015

FERNANDO CESAR DE CASTRO E SOUZA

AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA
CHAGÁSICA EM RELAÇÃO ÀS NÃO CHAGÁSICAS ATRAVÉS DO TESTE
CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

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

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Siciliano Colafranceschi

Coorientador: Prof. Dr. Salvador Manoel Serra

Rio de Janeiro

2015

Ficha Catalográfica

S729a Souza, Fernando Cesar de Castro e.
Avaliação do prognóstico de pacientes com
cardiomiopatia chagásica em relação às não chagásicas
através do teste cardiopulmonar de exercício / Fernando
Cesar de Castro e Souza. – Rio de Janeiro, 2014.
33 f.

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

1. Insuficiência cardíaca. 2. Doença de Chagas. 3.
Teste Cardiopulmonar de exercício. I. Título.

CDU- 616.13

FERNANDO CESAR DE CASTRO E SOUZA

AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA
CHAGÁSICA EM RELAÇÃO ÀS NÃO CHAGÁSICAS ATRAVÉS DO TESTE
CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO

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

Aprovada em 6 de fevereiro de 2015.

Orientador:

Prof. Dr. Alexandre Siciliano Colafranceschi
Instituto Nacional de Cardiologia

Co-orientador

Prof. Dr. Salvador Manoel Serra
Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Andrea Rocha de Lorenzo
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Ricardo Vivacqua Cardoso da Costa
Hospital Pró-Cardíaco

Prof. Dr. Daniel Arthur Barata Kasal
Instituto Nacional de Cardiologia

Dedicatórias

Este trabalho é dedicado aos meus pais Almir e Aida
(*in memoriam*), a quem devo simplesmente... tudo!

À minha esposa Márcia, companheira e parceira
de mais de meia vida.

Aos pacientes, motivo de todo o nosso trabalho.

Agradecimentos

À sociedade brasileira, que financiou a minha graduação e esta pós-graduação, e que me dá a oportunidade de trabalhar no INC.

Aos médicos residentes do INC, que foram e são os meus maiores incentivos a melhorar minha formação acadêmica.

Ao Prof. Dr. Alexandre Siciliano Colafranceschi, grande entusiasta e pesquisador da insuficiência cardíaca, que ao inaugurar o programa de transplante cardíaco do INC me chamou para participar do mesmo, e que me orientou nos rumos deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Salvador Manoel Serra, que me deu a sua amizade e incentivos de forma gratuita e cujos ensinamentos sobre a ergoespirometria foram fundamentais para que eu chegasse a este trabalho, que sem a sua minuciosa orientação não teria sido possível.

Ao Prof. Dr. Ricardo Vivacqua Cardoso da Costa, que me acolheu no Laboratório de Ergometria do Hospital Pró-Cardíaco, dividindo a sua experiência e me incentivando a procurar mais; grande estimulador do ensino e da pesquisa, exemplo a ser seguido de perseverança ao trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Andrea Rocha De Lorenzo, que desde o início do seu trabalho no INC prestigiou a mim e aos testes de exercício com participações em várias pesquisas suas. Como coordenadora desta pós-graduação, amiga de primeira hora de todos os alunos.

Ao Prof. Dr. Daniel Arthur Barata Kasal, que juntamente com o Prof. Dr. Ademir Batista da Cunha e a Prof^a. Dr^a. Andrea Silvestre de Sousa foram exemplos de dedicação humana e científica aos pacientes com Cardiopatia Chagásica.

A todos os professores do Curso de Mestrado do INC, pelos fundamentais ensinamentos transmitidos ao longo deste curso. Especial menção às Prof^{as}. Tereza Cristina Felipe Guimarães, Ana Carolina Gurgel Câmara e Maria Cristina Caetano Kuschnir, que no primeiro ano do curso nos receberam com extremo carinho e atenção; inesquecíveis!

À Prof^a. Rosângela Aparecida Gomes Martins, pela grande ajuda com as análises estatísticas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Campos de Carvalho e aos Drs. Augusto Elias Zaffalon Bozza, Regina Maria de Aquino Xavier e Helena Furtado Martino, cujos apoios à realização do teste cardiopulmonar de exercício nos estudos com terapia celular foram de suma importância para o início deste trabalho.

Aos funcionários do Arquivo Médico do INC, que com muita presteza e eficiência me ajudaram com os prontuários desta pesquisa.

Aos colegas desta primeira turma de Mestrado em Ciências Cardiovasculares do INC, Alex, Alexandre, Elisa, Fabíola, Leonardo, Ligia e Thaíssa, que tornaram as tarefas muito mais leves e divertidas. Em especial, ao meu amigo e colega no Serviço de Ergometria, Mauro Augusto dos Santos, que mais uma vez foi parceiro em mais esta empreitada, e com o qual pude dividir os momentos de angústia e os de muita descontração.

Aos colegas do Departamento de Ergometria, Reabilitação Cardíaca e Cardiologia Desportiva da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (DERCAD/RJ), cuja troca de informações científicas e o contato humanístico têm sido fundamentais para o meu engrandecimento pessoal.

Aos amigos que angariei no INC nesses mais de vinte anos e que muito me ensinaram Cardiologia, em especial ao Dr. Valmir Barzan, grande amigo e mestre de primeira hora.

Aos colegas médicos, enfermeiras, auxiliares de enfermagem e servidores administrativos do Serviço de Ergometria do INC, que com o trabalho conjunto permitem que possamos prestar este tipo de trabalho aos pacientes do SUS.

Aos todos os colegas do Serviço de Insuficiência Cardíaca e do antigo Serviço de Miocardiopatias, que muito me ensinaram.

E, finalmente, aos sofridos pacientes com insuficiência cardíaca, que com a sua fé nos nossos conhecimentos nos entregam seus corações!

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome sempre progressiva e com elevada mortalidade, que nas suas fases avançadas pode requerer tratamentos mais complexos e dispendiosos como os cardiodesfibriladores implantáveis e o transplante cardíaco. A IC de etiologia chagásica parece ter maior mortalidade que as de outras etiologias que cursam com importante disfunção sistólica. O Teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) é uma ferramenta de avaliação prognóstica de reconhecida utilidade, mas ainda pouco estudada na cardiopatia chagásica.

Objetivo: Avaliar se o TCPE pode discriminar as diferenças prognósticas da IC grave de etiologia chagásica das não chagásicas e verificar quais das suas variáveis são preditoras independentes de mau prognóstico.

Métodos: Análise retrospectiva de 21 pacientes com IC grave de etiologia chagásica e 76 pacientes de etiologia isquêmica ou dilatada encaminhados ao TCPE em um centro cardiológico terciário no período de junho de 2005 a dezembro de 2011, e seguidos quanto a sua mortalidade em dois anos. Doze variáveis do TCPE foram avaliadas, as categóricas analisadas pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher e as contínuas pelo teste U de Mann-Whitney. A curva de sobrevida de Kaplan-Meier e a análise de regressão logística foram utilizadas para avaliar as variáveis do TCPE independentes para óbito.

Resultados: Durante os dois anos de seguimento houve óbito em 5 pacientes no grupo chagásico (GC) e 25 no grupo não chagásico (GNC), com uma mediana de tempo de 304 e 176 dias, respectivamente ($p=0,87$). A curva de Kaplan-Meier não mostrou diferença na curva de sobrevida entre os grupos ($p=0,43$ log rank). A análise de regressão logística encontrou a potência circulatória como a única variável preditora independente para óbito para ambos os grupos, com uma razão de risco para o GC de 17,3 (IC95% 1,39-217,0; $p=0,027$) e no GNC de 4,8 (IC95% 1,59-14,6; $p=0,005$). A curva ROC para esta variável encontrou uma área de 0,91 (IC95% 0,78-1,00; $p=0,006$) com um valor de corte ≤ 1280 mm Hg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ no GC e uma área de 0,75 (IC95% 0,64-0,86; $p<0,0001$) com um valor de corte de ≤ 1245 mm Hg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ no GNC.

Conclusão: Na população estudada não foram encontradas variáveis do TCPE que predissessem de modo diferente a mortalidade entre a IC de origem chagásica da

não chagásica. A potência circulatória foi a única variável preditora para o óbito em dois anos em ambos os grupos.

Palavras chaves: Teste cardiopulmonar de exercício. Doença de Chagas. Insuficiência cardíaca. Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) is an always progressive and with high mortality syndrome, which in its advanced stages may require more complex and costly treatments such as implantable cardioverter-defibrillator and cardiac transplantation. Chagas' heart disease seems to have higher mortality than the other etiologies which are associated with severe systolic dysfunction. The cardiopulmonary exercise testing (CPET) is an assessment tool of recognized prognostic usefulness, but still little studied in the Chagas' heart disease.

Objective: To evaluate if the CPET can discriminate the prognostic differences of severe heart failure due to Chagas disease of non-chagasic and determine which of its variables are predictors of poor prognosis.

Methods: Retrospective analysis of 21 patients with severe HF of chagasic etiology and 76 patients of ischemic or dilated etiology referred to CPET in a tertiary cardiology center from June 2005 to December 2011, and followed for mortality in two years. Twelve CPET variables were evaluated, the categorical analyzed by chi-square or Fisher's exact test and continuous by Mann-Whitney U test. The Kaplan-Meier survival curve and the logistic regression analysis were used to evaluate the CPET independent variables to death.

Results: During the two years of follow-up death occurred in 5 patients in the chagasic group (CG) and 25 in the non-chagasic group (NCG), with a median of 304 and 176 days, respectively ($p=0.87$). The Kaplan-Meier curve showed no difference in the survival curve between the groups ($p=0.43$ log rank). The logistic regression analysis found the circulatory power as the only independent predictor variable of death in both groups, with a hazard ratio for the GC 17.3 (95% HF 1.39 – 217.0; $p=0.027$) and in NCG of 4.8 (95% 1.59-14.6; $p=0.005$).

The ROC curve for this variable found an area of 0.91 (95%HF 0.78-1.00; $p=0.006$) with a cutoff value ≤ 1280 mm Hg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ in the CG and an area of 0.75 (95%HF 0.64-0.86; $p<0.0001$) with a cutoff value of ≤ 1245 mm Hg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ in NCG.

Conclusion: In the population studied CPET variables that could differently predict mortality between HF of chagasic etiology of the non-chagasic were not found.

Circulatory power was the only predictor variable for death in two years in both groups.

Key words: Cardiopulmonary exercise testing. Chagas' disease; Heart failure. Prognosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AV _{comp}	Arritmias ventriculares complexas
BRA	Bloqueadores dos receptores de angiotensina
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
FA	Fibrilação atrial
FC _{pico}	Frequência cardíaca no pico do esforço
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GC	Grupo chagásico
GNC	Grupo não chagásico
IC	Insuficiência cardíaca
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
MP	Marcapasso
NYHA	New York Heart Association
OUES	<i>Oxygen uptake efficient slope</i> , ou inclinação da eficiência ventilatória do consumo de oxigênio
PAS _{pico}	Pressão arterial sistólica no pico do esforço
P _{EF} CO ₂	Pressão expiratória final do gás carbônico
Pot. Circ.	Potência circulatória
Pot. Vent.	Potência Ventilatória
Pulso O ₂	Pulso de oxigênio
QFC1R	Queda da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação
RER	<i>Respiratory exchange ratio</i> , ou razão de troca respiratória
TCPE	Teste cardiopulmonar de exercício
VE/VCO ₂	Equivalente ventilatório de gás carbônico
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ LA	Consumo de oxigênio no limiar anaeróbico
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio no pico do esforço
VOE	Ventilação oscilatória ao exercício
vs	<i>Versus</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição dos grupos e motivos das exclusões.....	8
Figura 2	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier do GC e do GNC.....	12
Figura 3	Curvas ROC da potência circulatória para o GC e o GNC.....	13
Figura 4	Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, segundo a potência circulatória, para o GC e o GNC.....	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas dos grupos chagásico e não chagásico .	9
Tabela 2	Características dos TCPE dos grupos chagásico e não chagásico	10
Tabela 3	Comparação das variáveis do TCPE nos sobreviventes e não sobreviventes no grupo chagásico.....	11
Tabela 4	Comparação das variáveis do TCPE nos sobreviventes e não sobreviventes no grupo não chagásico.....	11
Tabela 5	Comparação das variáveis do TCPE nos não sobreviventes em ambos os grupos.....	12
Tabela 6	Regressão logística das variáveis do TCPE para óbito.....	13

SUMÁRIO

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Resumo	viii
Abstract	x
Lista de abreviaturas e siglas	xii
Lista de figuras	xiii
Lista de tabelas	xiii
1. Introdução	1
2. Objetivos	4
2.1 Objetivo primário	4
2.2 Objetivo secundário	4
3. Métodos	4
3.1 Delineamento do Estudo e População	4
3.2 Aspectos éticos	5
3.3 Variáveis da população analisadas	5
3.4 O Teste Cardiopulmonar de Exercício	6
3.5 Variáveis do TCPE analisadas	6
3.6 Análise estatística	7
4. Resultados	8
5. Discussão	14
5.1 Limitações do estudo	23
6. Conclusões	24
Referências bibliográficas	25
Anexos	34
Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do INC	34
Anexo B - Declaração de Confidencialidade	36

1. Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome grave, sendo a evolução natural de várias doenças que agredem o músculo cardíaco, direta ou indiretamente, levando à falência da função primordial do coração que é o bombeamento do sangue na circulação. O sintoma cardinal desta síndrome é o cansaço aos esforços, podendo chegar até mesmo a sua ocorrência no repouso. As etiologias mais comuns desta síndrome são a doença coronariana, a hipertensão arterial, a doença reumática, e as miocardites infecciosas e tóxicas¹.

Trata-se de um grave problema de saúde pública. Sua prevalência vem aumentando em todo o mundo, e estima-se que atinja cerca de 23 milhões de indivíduos no mundo, e que a cada ano dois mil novos casos ocorram². Cerca de 80% dos pacientes com IC são idosos, número que aumenta a cada década, consequência natural do processo de maior sobrevivência da população geral que se observa na maior parte do mundo³. No Brasil, a IC é a principal causa de internação hospitalar acima dos 60 anos⁴.

Na Europa as despesas com IC correspondem entre 1 e 2% de todo o orçamento para a saúde, sendo 30% destes só com os custos das internações⁵. No Brasil, Araújo e col. estimaram que os custos para o tratamento da IC em 1,19 mil reais para cada paciente por ano, apenas com medicamentos, e de 4 mil reais com cada internação⁶.

Nas últimas décadas ocorreram avanços no tratamento farmacológico da IC, com a introdução dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina dos bloqueadores (IECA) e dos receptores adrenérgicos dos bloqueadores dos receptores adrenérgicos (BRA), que aumentaram a sobrevivência de 40,1% para 67,4% dos pacientes hospitalizados antes e depois do ano 2000, respectivamente, em uma coorte de 632 pacientes com IC⁷. No Brasil, um estudo revelou que a mortalidade por IC caiu de 21,2 para 14,4 indivíduos por mil habitantes⁸, apesar do aumento da população. Entretanto, por ser uma síndrome sempre progressiva, mesmo com os tratamentos plenos, acaba levando a estados terminais com péssima qualidade de vida, incluindo reinternações frequentes e uma taxa de mortalidade que pode superar os 50% em cinco anos após a primeira descompensação^{9,10}. Atualmente fazem parte obrigatória do seu tratamento, além dos fármacos, o tratamento dietético, psicológico e comportamental, de reabilitação cardiovascular e metabólica, e, nas fases mais avançadas, o implante de dispositivos de assistência circulatória e

o transplante cardíaco¹¹. Esses altos custos com o uso de medicações e assistência de saúde em geral fazem com que uma faixa sócio-econômica mais desfavorecida também seja um fator de risco preditor para internações, aumentando o custo total para toda a população¹².

No Brasil, uma causa frequente de IC é a cardiomiopatia de etiologia chagásica, doença causada pela infecção pelo parasita *Trypanosoma cruzi* e descoberta em 1909 pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas¹³, e que em 2007 foi responsável por 39,4% de todas as internações por IC descompensada e por 7,8% das mortes por IC¹⁴. Estima-se que no Brasil haja 12 milhões de pessoas infectadas, e que cerca de 1,9 milhão irão desenvolver a cardiomiopatia chagásica¹⁵. Na fase aguda da doença o prognóstico é bom, com resolução espontânea em cerca de 90% dos casos. Entretanto, cerca de 10 a 30 anos após, aqueles que evoluem para a fase crônica iniciam o quadro clínico da cardiopatia¹⁶. Por ser uma das doenças tropicais negligenciadas, pouco se avançou no tratamento farmacológico, e até o momento busca-se uma medicação eficaz contra o *T. cruzi*¹⁷.

Apesar da Organização Mundial de Saúde em 2006 ter considerado erradicado no Brasil o principal vetor da doença, o *Triatoma infestans*, outras espécies, como o *Triatoma dimidiata* e o *Rhodius prolixus*, são ainda responsáveis pela transmissão da doença. Ademais, a ingestão de alimentos contaminados com o parasita trouxe outra forma de contaminação, de forma aguda mais grave e letal¹⁵.

A expectativa de vida em pacientes com IC avançada por Doença de Chagas é menor do que a observada em outras etiologias¹⁸⁻²⁰. Isto é atribuído ao fato de ser uma miocardite crônica, que leva à fibrose miocárdica, com maior incidência de arritmias ventriculares complexas²¹ e de insuficiência biventricular²², e já é a terceira maior indicação de transplante cardíaco no nosso país²³. Silva e col. analisaram a mortalidade em pacientes internados por IC descompensada e demonstraram que o grupo de etiologia chagásica apresentou maior mortalidade que as de outras etiologias, sendo constatadas menores fração de ejeção ventricular esquerda, frequência cardíaca e pressão arterial em repouso²⁴. Um levantamento sobre as causas de mortalidade no Estado de São Paulo no ano de 2006 demonstrou que a cardiomiopatia chagásica foi responsável por 7,8% das mortes por IC e por 0,49% de todas as causas²⁵.

Um trabalho recente, realizado com um modelo computadorizado, estimou o custo anual do tratamento da Doença de Chagas no Brasil em cerca de 130 milhões

de dólares americanos²⁶. Com o surgimento de novos tratamentos para a IC avançada, mais complexos, dispendiosos e de alto risco, como o implante de cardiodesfibrilador, o transplante cardíaco e o implante de corações artificiais, torna-se necessário identificar qual subgrupo desses pacientes com IC grave se beneficia mais dessas terapias.

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) é um exame complementar que avalia primordialmente a capacidade funcional dos indivíduos, utilizando a medida dos gases expirados durante um exercício incremental. A partir das medidas dos volumes de ar ventilado e dos volumes de oxigênio e de gás carbônico, estes últimos respectivamente reduzidos e acrescidos ao do ar ambiente, somadas aos dados clássicos dos testes de exercício, como as medidas da frequência cardíaca, da pressão arterial e da carga de esforço, possibilitam construir uma série de variáveis, que ao longo das últimas quatro décadas da sua utilização têm firmado o seu valor para determinar o prognóstico em diversas doenças pneumológicas, neuromusculares e cardíacas, dentre elas a IC crônica²⁷. Dentre essas destacam-se a razão de troca respiratória, que correlaciona a quantidade de gás carbônico produzido à quantidade de oxigênio consumido, e serve para quantificar o esforço realizado, o pulso de oxigênio que mede a evolução do consumo de oxigênio batimento a batimento cardíaco, sendo possível assim a inferência da evolução do volume sistólico durante o esforço, o valor do consumo de oxigênio no momento do limiar anaeróbico, que mede a capacidade do organismo trabalhar ainda sem utilizar os mecanismos de respiração celular anaeróbicos, as potências circulatórias e ventilatórias, que são, respectivamente, o produto e a divisão da pressão arterial sistólica de pico pelo consumo de oxigênio pico e pela inclinação do equivalente ventilatório de gás carbônico, e refletem assim, a efetividade cardiorrespiratória do indivíduo, e a presença de ventilação oscilatória ao exercício, um achado relacionado a presença de disfunção ventilatória central²⁸.

Recentemente, Rassi Jr e col. publicaram um escore de risco de mortalidade para os chagásicos, onde um dos marcadores foi a classificação funcional pela *New York Heart Association* (NYHA), mas sendo que a análise dos gases expirados através do TCPE não foi estudada²⁹. Já em 1991, Mancine e col. demonstraram que valores do consumo de oxigênio obtido no pico do esforço ($VO_{2\text{pico}}$) inferiores a $10 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ identificariam os pacientes com IC com mortalidade superior a 50% em um ano³⁰. Em 2002, Corrà e col. propuseram que a inclinação do equivalente

ventilatório de gás carbônico, que mede a relação entre a ventilação e a produção de gás carbônico durante o todo o exercício, que reflete a eficiência ventilatória de um indivíduo, fosse utilizada para estratificar os pacientes com risco intermediário, quando o $VO_{2\text{pico}}$ estivesse entre 10 e 18 mL.kg⁻¹.min⁻¹ ³¹. Desde então, vários estudos demonstraram o valor de diversas outras variáveis do TCPE, que têm sido incorporadas às diretrizes internacionais de IC³². Do mesmo modo que em outras formas de cardiomiopatias, procuram-se dados que definam melhor o prognóstico deste grupo de doentes, mas a utilização do TCPE na cardiomiopatia chagásica ainda é escassa, sendo atualmente utilizadas como preditores de mau prognóstico as mesmas variáveis e os mesmos valores de cortes que os indicados para as outras etiologias de IC³³. Justamente por isso faz-se necessário definir, de modo específico para a cardiomiopatia chagásica, os dados do TCPE que indicariam o melhor momento para as intervenções mais complexas, provavelmente mais precocemente, de modo a evitar mortes e aperfeiçoar a utilização desses recursos.

2. Objetivos

2.1. Objetivo primário

Avaliar se o TCPE pode discriminar as diferenças de prognóstico quanto ao óbito em dois anos entre os portadores de IC com grave disfunção sistólica do ventrículo esquerdo de etiologia chagásica em relação aos de etiologia não chagásica.

2.2. Objetivo secundário

Verificar quais as variáveis do TCPE, e em quais pontos de corte, são preditoras independentes para óbito em dois anos nessas duas populações.

3. Métodos

3.1 Delineamento do Estudo e População

Análise retrospectiva dos pacientes encaminhados consecutivamente para a realização do seu primeiro TCPE entre junho de 2005 e dezembro de 2011, oriundos do Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiologia e do Programa de Transplante Cardíaco, que estavam em avaliação nos ambulatórios de Doença de Chagas e no de Insuficiência Cardíaca de uma única instituição terciária de atendimento cardiológico, que é referência para atendimento de alta

complexidade no Sistema Único de Saúde. Os pacientes foram acompanhados por dois anos após esse TCPE e analisada a mortalidade nesse período.

Os critérios de inclusão, além da realização do TCPE, foram:

- I. Idade maior ou igual a 18 anos.
- II. Diagnóstico de IC grave, caracterizado por classe funcional III ou IV da NYHA.
- III. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$ pelo ecocardiograma.
- IV. Etiologia chagásica, isquêmica ou dilatada idiopática, tendo esses dois últimos formados o grupo não chagásico.

Foram excluídos do estudo os pacientes que nos dois anos do acompanhamento se submeteram ao implante de marcapasso, ressinchronizador cardíaco, cardiodesfibrilador ou dispositivo de assistência circulatória, os que realizaram de transplante cardíaco, e aqueles em que o seguimento não foi completo.

A ocorrência de mortalidade foi avaliada por busca nos prontuários, através da anotação da ocorrência do óbito. Quando havia anotações sobre atendimento ao paciente após os dois anos da realização do TCPE ele foi considerado sobrevivente, e quando não havia nenhuma dessas anotações os pacientes foram excluídos da pesquisa.

3.2. Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número 18967113.7.0000.5272.

3.3. Variáveis da população analisadas

- I. Sexo.
- II. Idade.
- III. Índice de massa corporal obtido pela massa em quilogramas dividida pela estatura em metros elevada ao quadrado.
- IV. Uso de medicações: betabloqueadores, diuréticos, digital, amiodarona, inibidores de enzima de conversão ou bloqueadores dos receptores de angiotensina, e hidralazina associada a nitrato.
- V. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo em percentual, ao Ecocardiograma, pelos métodos de Simpson ou Teicholz.
- VI. Ritmo cardíaco ao eletrocardiograma na fase de repouso do TCPE.

3.4. O Teste Cardiopulmonar de Exercício

Todos os testes foram realizados e analisados por um único examinador, utilizando o analisador de gases VO_{2000} (MedGhraphics – EUA) acoplado ao sistema de análise informatizada Ergo PC Elite (Micromed – Brasil) e esteira ergométrica ATL (Inbramed – Brasil). O analisador de gases foi autocalibrado antes de cada exame, e a cada seis meses foi realizada uma calibração com amostra de gases certificada. Para as medidas da pressão arterial foi utilizado em esfigmomanômetro de coluna de mercúrio à altura do coração, pelo método auscultatório.

Para a coleta dos gases os pacientes utilizaram um bocal, com um clipe nasal para fechamento dessa via aérea, e as amostras foram analisadas pela média a cada dez segundos.

Os testes foram realizados no protocolo em rampa, objetivando alcançar o cansaço máximo em torno de dez minutos, conforme a história de tolerância ao esforço colhida antes do início do exame. Todos foram incentivados a realizar o esforço máximo possível. A fase de recuperação foi ativa, com caminhada a 2 km/h e 2% de inclinação para todos os pacientes.

3.5. Variáveis do TCPE analisadas

- I. Frequência cardíaca máxima obtida (FC_{pico}): a frequência cardíaca (FC) obtida no pico do esforço expressa em batimentos por minuto (bpm).
- II. Pressão arterial sistólica máxima obtida (PAS_{pico}): a pressão arterial sistólica obtida no pico do esforço, expressa em milímetros de mercúrio (mm Hg).
- III. Queda da frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação (QFC1R): a diferença entre a FC_{pico} e a FC obtida no primeiro minuto do pós-esforço, expressa em bpm. Esta variável não foi avaliada nos pacientes com ritmo de marcapasso ou de fibrilação atrial.
- IV. Razão de troca respiratória (RER): a razão entre a produção de gás carbônico e o consumo de oxigênio e a (VCO_2/VO_2).
- V. Consumo de oxigênio no pico do esforço (VO_{2pico}): o maior consumo de oxigênio obtido no último minuto do exercício ou na primeira média após o término do esforço, expresso em mililitros por quilograma por minuto ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$).
- VI. Consumo de oxigênio no primeiro limiar ventilatório ou limiar anaeróbico (VO_{2LA}): o valor do consumo de oxigênio no momento da detecção do limiar

anaeróbico, obtido pela visualização da quebra da inclinação da relação VCO_2/VO_2 (método *V slope*) ou da elevação consistente da curva do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2), expresso em mililitros por quilograma por minuto ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$).

- VII. Pulso de oxigênio (Pulso O_2): a relação entre o VO_{2pico} absoluto e a FC_{pico} expresso em mL/batimentos. Nos pacientes com ritmo de fibrilação esta variável não foi analisada.
- VIII. Inclinação do equivalente ventilatório da produção de gás carbônico (inclinação VE/VCO_2): a inclinação da relação entre o volume minuto expirado em litros por minuto e a produção de gás carbônico em litros por minuto, do início ao fim do exercício.
- IX. Potência circulatória (Pot. Circ.): o produto da PAS_{pico} pelo VO_{2pico} expresso em mm Hg. $mL.kg^{-1}.min^{-1}$.
- X. Potência ventilatória (Pot. Vent.): a divisão da PAS_{pico} pela inclinação do VE/VCO_2 expressa em mm Hg.
- XI. Ventilação oscilatória ao exercício (VOE): presença de ventilação periódica durante o exercício, conforme os critérios de Corrà e col³⁴.
- XII. Arritmias ventriculares complexas (AV_{comp}): presença de extrassístoles ventriculares frequentes, definidas com mais que sete por minuto, pareadas, bigeminadas, polimórficas, ou episódio de taquicardia ventricular durante o teste.

3.6. Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em frequência e percentual, e analisadas pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste de Shapiro-Wilks quanto a sua distribuição, e expressas pela média e desvio padrão, a exceção do tempo de óbito, avaliado pela mediana, e todas analisadas pelo teste U de Mann-Whitney. Foi adotado um nível de significância estatística de 5%. A curva de sobrevida foi construída pelo método de Kaplan-Meier e a probabilidade de sobrevida entre os grupos pelo teste log-rank. A análise de regressão logística foi utilizada para identificar as variáveis do TCPE independentes para óbito, sendo expressos o coeficiente e seu erro padrão, o valor de p, o risco relativo e o seu intervalo de confiança de 95%. As variáveis consideradas como preditoras independentes foram estudadas através da curva ROC

para determinar a sua acurácia. Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software SAS® System, versão 6.11 (SAS Institute, Inc., USA).

4. Resultados

Cento e cinquenta e três pacientes foram incluídos, sendo 28 no Grupo Chagásico (GC) e 125 pacientes no Grupo não Chagásico (GNC). Desses, foram excluídos 56 pacientes conforme a figura 1.

O estudo avaliou 97 pacientes, com média de idade de 50 ± 12 anos, FEVE de $26,3 \pm 6,0\%$ e predomínio do sexo masculino, sendo 70% homens. Destes, 21 pacientes eram do grupo chagásico (21,6%) e 76 do grupo não chagásico (78,4%). Na tabela 1 podem ser vistas as características clínicas dos dois grupos. O GC apresentou significativo maior número de mulheres ($p < 0,001$), maior idade ($p = 0,043$), e maiores FEVE ($p = 0,006$) e uso de amiodarona ($p = 0,001$) e hidrazina mais nitrato ($p = 0,004$), e menor utilização de betabloqueadores ($p = 0,045$).

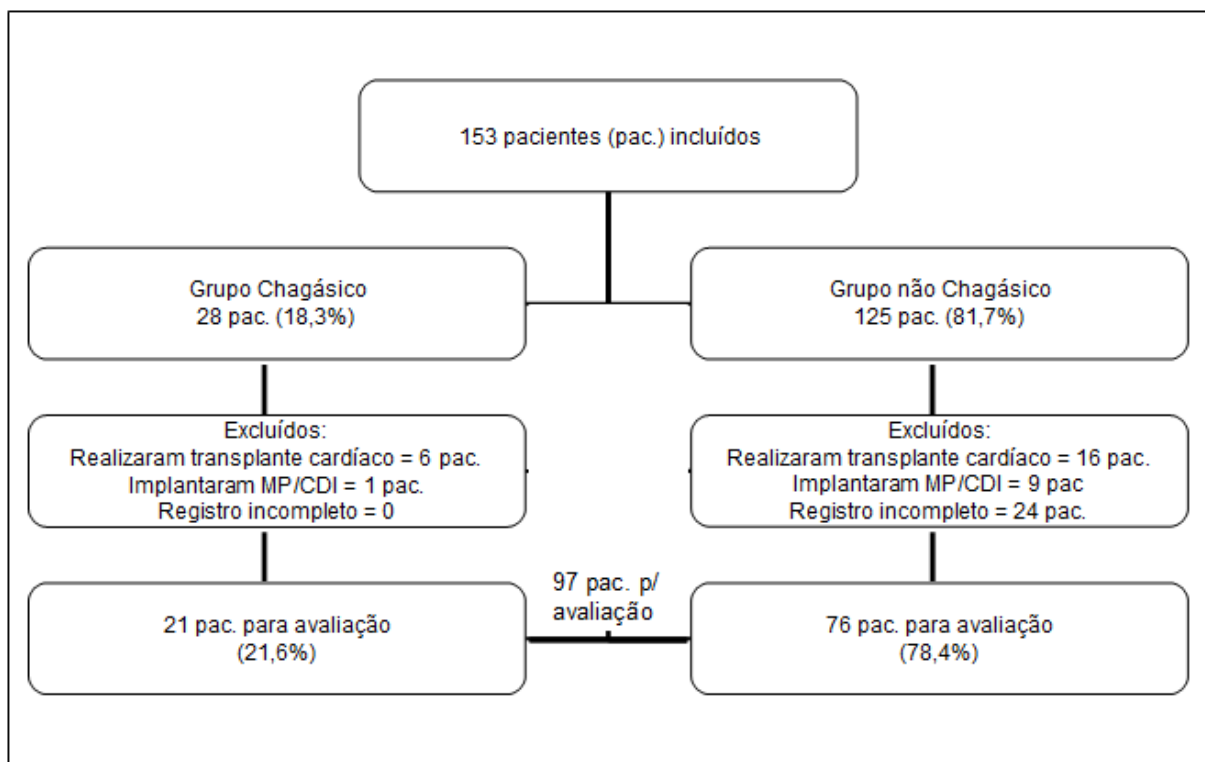


Figura 1. Distribuição dos grupos e motivos das exclusões.

Tabela 1: Características clínicas dos grupos chagásico e não chagásico.

Características clínicas	Grupo Chagásico (n=21)		Grupo não Chagásico (n=76)		Valor de p
	n	Valores	n	Valores	
Homens	8	38,1%	60	79,0%	< 0,0001*
Idade (anos)	21	54,5 ± 11,9	76	48,1 ± 11,5	0,043*
IMC (kg/m ²)	21	24,0 ± 2,1	76	24,9 ± 4,3	0,42
FEVE (%)	21	29,2 ± 6,0	76	25,4 ± 5,8	0,006*
Uso de medicamentos					
Betabloqueadores	19	90,5%	76	100%	0,045*
IECA ou BRA	21	100%	75	98,7%	0,78
Hidralazina e nitrato	8	38,1%	4	5,3%	0,0004*
Diuréticos	20	95,2%	75	98,7%	0,39
Digital	19	90,5%	58	76,3%	0,13
Amiodarona	11	52,4%	12	15,8%	0,001*
Ritmo					
Sinusal	14	66,7%	66	86,8%	
Fibrilação atrial	4	19,0%	9	11,8%	0,019*
Marcapasso	3	14,3%	1	1,4%	

IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina. * Valor p significativo.

A tabela 2 demonstra os dados do TCPE obtidos, tendo o GC apresentado $VO_{2\text{pico}}$ mais elevado ($p=0,035$), sem diferença nas demais variáveis. Devido à ocorrência de ritmos de fibrilação atrial e de marcapasso o Pulso de O₂ e a QFC1R não foram analisadas em todos os pacientes, o que ocorreu respectivamente em 19,0% e 14,3% do GC e em 11,8% e 1,4% do GNC, mostrando que o ritmo sinusal foi significativamente maior no GNC ($p=0,019$). A não determinação do primeiro limiar ventilatório em vários pacientes também impossibilitou a análise do $VO_{2\text{LA}}$, o que ocorreu em 47,6% do GC e em 51,3% do GNC, sendo que naqueles em que foi identificado não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,64$). Durante o seguimento de dois anos ocorreram 5 óbitos (23,8%) no CG e 25 (32,9%) no GNC, medianas do tempo, respectivamente, de 304 (77-433) e 176 (76-438) dias ($p=0,87$).

Os pacientes de ambos os grupos que evoluíram para óbito apresentaram menores PAS_{pico} (94 ± 15 mm Hg vs 127 ± 28 mm Hg no CG, $p=0,038$, e 102 ± 18 mm Hg vs 121 ± 22 mm Hg no GNC, $p=0,003$), $VO_{2\text{pico}}$ ($10,4 \pm 2,1$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ vs $13,3 \pm 2,9$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ no GC, $p=0,043$, e $10,0 \pm 2,3$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ vs $11,8 \pm 3,2$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ no GNC, $p=0,025$), Pot. Circ. (973 ± 246 mm Hg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ vs

1663 ± 433 mm Hg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ no GC, p=0,008, e 1035 ± 324 mmHg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ vs 1432 ± 505 mm Hg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ no GNC, p=0,0003) e Pot. Vent. (2,26 ± 0,31 mm Hg vs 3,87 ± 1,24 mm Hg no CG e 2,43 ± 0,86 mm Hg vs 3,25 ± 1,26 mm Hg no GNC, p=0,003). Especificamente no GC houve diferenças significativas entre os sobreviventes e não sobreviventes para a FC_{pico}, respectivamente, 110 ± 21 bpm vs 87 ± 17 bpm, p=0,026) e para o VO₂LA (11,1 ± 1,7 mL.kg⁻¹.min⁻¹ vs 6,5 ± 0,4 mL.kg⁻¹.min⁻¹, p=0,016). Já no CNG não houve variável isolada significativa (tabelas 3 e 4).

Nos pacientes não sobreviventes observamos que o CG obteve menores FC_{pico} (87 ± 17 bpm vs 112 ± 22 bpm, p=0,019) e VO₂LA (6,5 ± 0,4 mL.kg⁻¹.min⁻¹ vs 8,5 ± 2,2 mL.kg⁻¹.min⁻¹, p=0,05, tabela 5).

Tabela 2: Características do TCPE dos grupos chagásico e não chagásico.

Variáveis do TCPE	Grupo Chagásico (n=21)		Grupo não Chagásico (n=76)		Valor de p
	n	Valores	n	Valores	
FC _{pico} (bpm)	21	105 ± 22	76	111 ± 22	0,32
PAS _{pico} (mm Hg)	21	119 ± 29	76	115 ± 22	0,84
QFC1R (bpm)	14	10 ± 7	62	12 ± 9	0,72
RER	21	1,07 ± 0,15	76	1,09 ± 0,13	0,81
VO ₂ pico (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	21	12,6 ± 3,0	76	11,2 ± 3,1	0,035*
VO ₂ LA (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	10	9,8 ± 2,6	39	9,4 ± 2,8	0,64
Pulso O ₂ (mL/bat)	17	7,8 ± 2,9	65	7,3 ± 7,4	0,78
Inclinação VE/VCO ₂	21	36,3 ± 7,8	76	43,1 ± 15,8	0,19
Pot. Circ. (mm Hg.mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	21	1498 ± 494	76	1302 ± 489	0,086
Pot. Vent. (mm Hg)	21	3,49 ± 1,29	76	2,98 ± 1,20	0,11
Presença de VOE	0	-	1	1,3%	0,78
Presença de AV _{comp}	3	14,3%	5	6,6%	0,23
Tempo de óbito (dias)	5	304 (77-433)**	25	176 (76-438)**	0,87

FC_{pico}: frequência cardíaca de pico; PAS_{pico}: pressão arterial sistólica de pico; QFC1R: queda da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação; RER: razão de troca respiratória; VO₂pico: consumo de oxigênio de pico; VO₂LA: consumo de oxigênio no limiar anaeróbico; Pulso de O₂: pulso de oxigênio; VE/VCO₂: equivalente ventilatório de gás carbônico; Pot. Circ: potência circulatória; Pot. Vent: potência ventilatória; VOE: ventilação oscilatória ao exercício; AV_{comp}: arritmias ventriculares complexas. * Valor p significativo. ** Mediana (intervalo interquartiles 25-75%).

Tabela 3 – Comparação das variáveis do TCPE nos sobreviventes e não sobreviventes do GC.

Variável	Grupo Chagásico (n=21)				valor de p
	Sobreviventes		Não sobreviventes		
	n	Valores	n	Valores	
FC _{pico} (bpm)	16	110 ± 21	5	87 ± 17	0,026*
PAS _{pico} (mm Hg)	16	127 ± 28	5	94 ± 15	0,038*
QFC1R (bpm)	10	12 ± 8	4	6 ± 6	0,23
RER	16	1,05 ± 0,16	5	1,12 ± 0,16	0,48
VO ₂ pico (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	16	13,3 ± 2,9	5	10,4 ± 2,1	0,043*
VO ₂ LA (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	7	11,1 ± 1,7	3	6,5 ± 0,4	0,016*
Pulso O ₂ (mL/min)	13	7,5 ± 3,2	4	8,7 ± 1,9	0,50
Inclinação VE/VCO ₂	16	34,7 ± 8,2	5	41,4 ± 3,1	0,09
Pot. Circ. (mm Hg.mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	16	1663 ± 433	5	973 ± 246	0,006*
Pot. Vent. (mm Hg)	16	3,87 ± 1,24	5	2,26 ± 0,31	0,008*
Presença de VOE	0	-	0	-	-
Presença de AV _{comp}	2	12,5%	1	20,0%	0,57

FC_{pico}: frequência cardíaca de pico; PAS_{pico}: pressão arterial sistólica de pico; QFC1R: queda da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação; RER: razão de troca respiratória; VO₂pico: consumo de oxigênio de pico; VO₂LA: consumo de oxigênio no limiar anaeróbico; Pulso de O₂: pulso de oxigênio; VE/VCO₂: equivalente ventilatório de gás carbônico; Pot. Circ: potência circulatória; Pot. Vent: potência ventilatória; VOE: ventilação oscilatória ao exercício; AV_{comp}: arritmias ventriculares complexas. * Valor p significativo.

Tabela 4 – Comparação das variáveis do TCPE nos sobreviventes e não sobreviventes do GNC.

Variável	Grupo não Chagásico (n=76)				valor de p
	Sobreviventes (n=51)		Não sobreviventes (n=25)		
	n	Valores	n	Valores	
FC _{pico} (bpm)	51	111 ± 23	25	112 ± 22	0,83
PAS _{pico} (mm Hg)	51	121 ± 22	25	102 ± 18	0,0003*
QFC1R (bpm)	44	12 ± 10	18	10 ± 7	0,42
RER	51	1,09 ± 0,14	25	1,09 ± 0,08	0,73
VO ₂ pico (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	51	11,8 ± 3,2	25	10,0 ± 2,3	0,025*
VO ₂ LA (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	28	9,8 ± 2,9	11	8,5 ± 2,2	0,12
Pulso O ₂ (mL/min)	45	7,5 ± 2,0	20	6,7 ± 2,4	0,38
Inclinação VE/VCO ₂	51	41,9 ± 16,8	25	45,6 ± 13,6	0,10
Pot. Circ. (mm Hg.mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	51	1432 ± 505	25	1035 ± 324	0,0003*
Pot. Vent. (mm Hg)	51	3,25 ± 1,26	25	2,43 ± 0,86	0,003*
Presença de VOE	1	2,0%	0	-	0,67
Presença de AV _{comp}	2	3,9%	3	12,0%	0,19

FC_{pico}: frequência cardíaca de pico; PAS_{pico}: pressão arterial sistólica de pico; QFC1R: queda da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação; RER: razão de troca respiratória; VO₂pico: consumo de oxigênio de pico; VO₂LA: consumo de oxigênio no limiar anaeróbico; Pulso de O₂: pulso de oxigênio; VE/VCO₂: equivalente ventilatório de gás carbônico; Pot. Circ: potência circulatória; Pot. Vent: potência ventilatória; VOE: ventilação oscilatória ao exercício; AV_{comp}: arritmias ventriculares complexas. * Valor p significativo.

Tabela 5 – Comparação das variáveis do TCPE nos não sobreviventes em ambos os grupos.

Variável	Grupo Chagásico (n=5)		Grupo não Chagásico (n=25)		valor de p
	n	Valores	n	Valores	
FC _{pico} (bpm)	5	87 ± 17	25	112 ± 22	0,019*
PAS _{pico} (mm Hg)	5	94 ± 15	25	102 ± 18	0,39
QFC1R (bpm)	4	6 ± 6	18	10 ± 7	0,26
RER	5	1,12 ± 0,16	25	1,09 ± 0,08	0,72
VO ₂ pico (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	5	10,4 ± 2,1	25	10,0 ± 2,3	0,85
VO ₂ LA (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	3	6,5 ± 0,4	11	8,5 ± 2,2	0,05
Pulso O ₂ (mL/bat)	4	8,7 ± 1,9	20	6,7 ± 2,4	0,16
Inclinação VE/VCO ₂	5	41,4 ± 3,1	25	45,6 ± 13,6	0,93
Pot. Circ. (mm Hg.mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	5	973 ± 246	25	1035 ± 324	0,60
Pot. Vent. (mm Hg)	5	2,26 ± 0,31	25	2,43 ± 0,86	0,93
Presença de VOE	0	-	0	-	-
Presença de AV _{comp}	1	20,0%	2	12,5%	0,57

FC_{pico}: frequência cardíaca de pico; PAS_{pico}: pressão arterial sistólica de pico; QFC1R: queda da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação; RER: razão de troca respiratória; VO₂pico: consumo de oxigênio de pico; VO₂LA: consumo de oxigênio no limiar anaeróbico; Pulso de O₂: pulso de oxigênio; VE/VCO₂: equivalente ventilatório de gás carbônico; Pot. Circ: potência circulatória; Pot. Vent: potência ventilatória; VOE: ventilação oscilatória ao exercício; AV_{comp}: arritmias ventriculares complexas. * Valor p significativo.

A curva de sobrevida de Kaplan-Meier não demonstrou diferença significativa entre o GC e o GNC (figura 2).

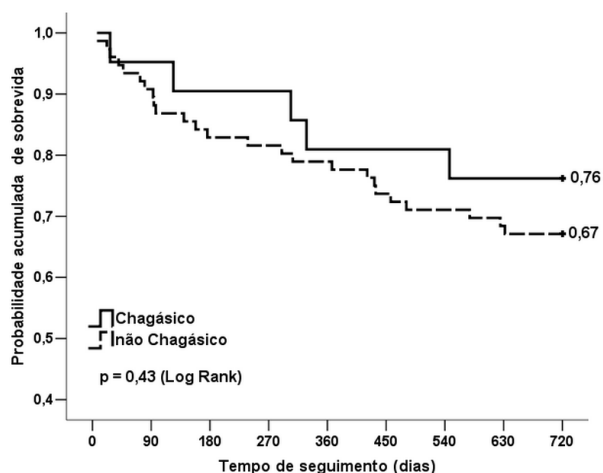


Figura 2. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos grupos chagásico e não chagásico.

Uma análise de regressão logística pelo modelo passo a passo, com nível de significância de 5%, foi realizada para avaliar a influência de cada variável clínica e do TCPE sobre o óbito. A FEVE foi a única variável clínica preditora independente, e exclusivamente no GNC, com uma razão de risco relativo de 0,89 (IC95% 0,80-0,98), p=0,021. A potência circulatória foi a única variável do TCPE preditora

independente para óbito em ambos os grupos, com uma razão de risco relativo de 17,3 (IC95% 1,39-217,0) no GC e 4,8 (IC95% 1,59-14,6) no GNC, com $p=0,027$ e $p=0,005$, respectivamente, como pode ser visto na tabela 6.

Tabela 6 – Regressão logística das variáveis do TCPE para óbito

Pot. Circ. (mm Hg.mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	Coefficiente	EP	valor de p	RR	IC 95%
GC	2,8526	1,2885	0,027	17,3	1,39 – 217,0
GNC	1,5707	0,5656	0,005	4,8	1,59 -14,6

EP: erro padrão do coeficiente, RR: risco relativo, IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Propusemos identificar um ponto de corte da potência circulatória para ambos os grupos através de uma curva ROC (*receiver operator characteristic*). No GC observou-se uma área sob a curva de 0,91 com IC95% de 0,78-1,00, e valor $p=0,006$, e um ponto de corte para predição de óbito de uma Pot. Circ. ≤ 1.280 , com sensibilidade de 80% e especificidade de 81%. No GNC encontrou-se uma área sob a curva de 0,75 com IC95% de 0,64-0,86, e valor $p<0,0001$, e um ponto de corte para predição de óbito de uma Pot. Circ. ≤ 1.245 , com sensibilidade de 72% e especificidade de 63% (figura 3). Em seguida realizamos a curva de sobrevida com base na Pot. Circ. em cada grupo, utilizando esses pontos de cortes. Observou-se diferença significativa para ambos os grupos, com um valor p de 0,012 para o GC e de 0,004 para o GNC (figura 4).

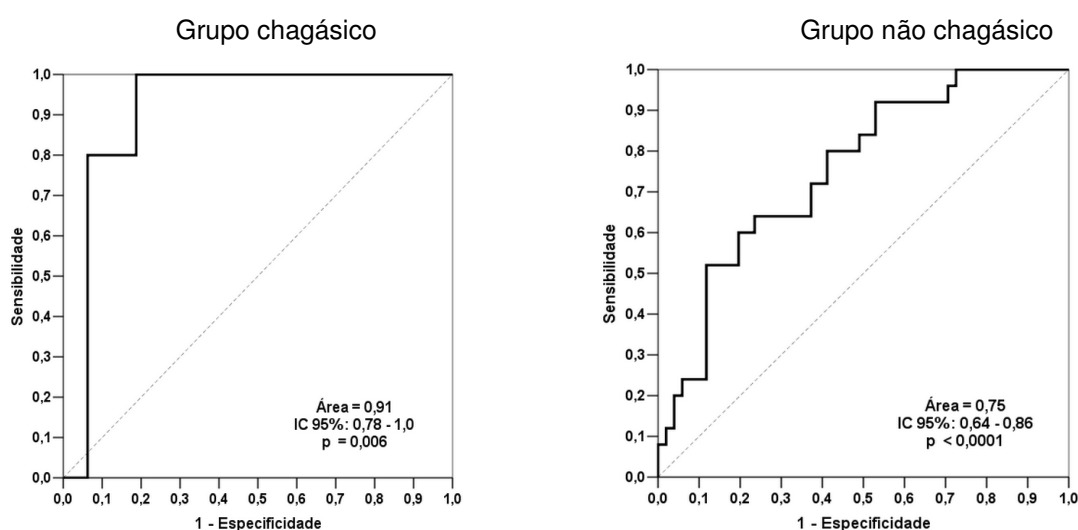


Figura 3. Curvas ROC da potência circulatória para o GC e o GNC.

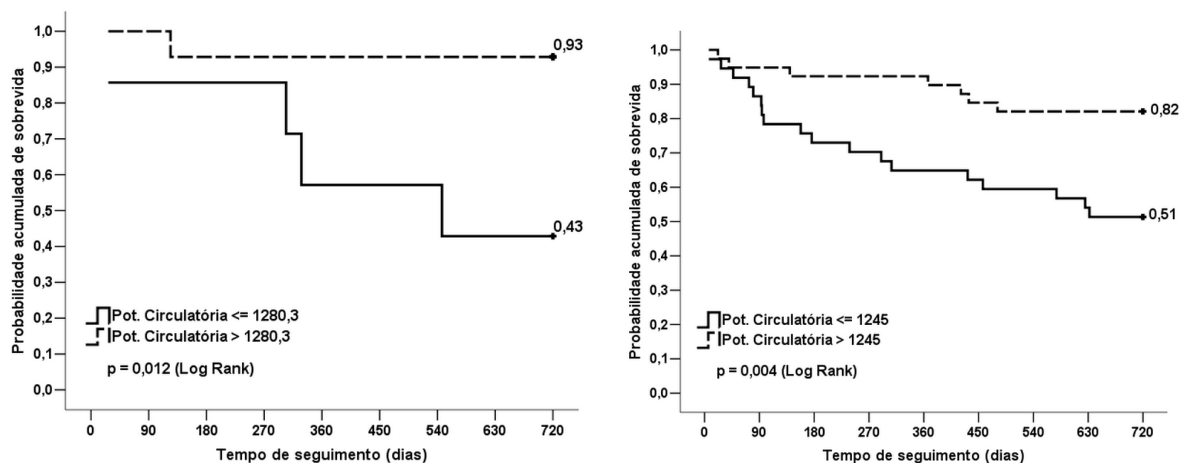


Figura 4. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, segundo a potência circulatória, para o GC e o GNC.

5. Discussão

O TCPE é uma ferramenta que traz informações prognósticas importantes para os pacientes com IC avançada. Poucos trabalhos utilizaram este método na avaliação da Doença de Chagas e este estudo teve o objetivo de avaliar as principais variáveis do TCPE em pacientes com esta doença, comparando com os com a IC de origem isquêmica e dilatada idiopática. Os nossos resultados sugerem que, apesar de não ter encontrado variáveis que diferenciavam o prognóstico entre chagásicos e não chagásicos, a potência circulatória, uma variável ainda pouco estudada, é capaz de estratificar o risco de morte em dois anos nos pacientes dos dois grupos.

O nosso grupo de pacientes chagásicos foi constituído de maior número de mulheres e com FEVE significativamente maior que o grupo não chagásico. Estudo prévio originou escore de fatores prognósticos na evolução dos chagásicos, em que o sexo masculino e a cardiomegalia mostraram ser preditoras de mau prognóstico²⁹. Em adição, semelhante ao nosso estudo, recentemente Vilas Boas e col. compararam os achados de pacientes com cardiomiopatia chagásica e isquêmica e também tiveram mais mulheres no grupo chagásico, assim como menor uso de betabloqueadores e maior uso de amiodarona e de marcapasso. Os pacientes chagásicos desse estudo tiveram mortalidade maior, com um risco relativo 4,2 vezes mais elevado e uma probabilidade de sobrevivência em 24 meses de 61% contra de 92% no grupo isquêmico, reforçando a impressão de que a cardiomiopatia chagásica é uma preditora independente de óbito³⁵. Como no nosso estudo a FEVE teve valor prognóstico independente através da análise de regressão logística, é

passível de entendimento a menor mortalidade do GC, mesmo não significativa, pois este apresentava FEVE mais elevada.

Buscamos doze variáveis do TCPE para analisar a sua influência na predição da mortalidade. A pouca elevação da frequência cardíaca no pico do esforço reconhecidamente se correlaciona com aumento da mortalidade, da presença de doença coronariana e dilatação ventricular^{36,37}. A incompetência cronotrópica, inability de alcançar pelo menos 80% da reserva cronotrópica prevista, parece ser provocada por desregulação e dessensibilização dos receptores adrenérgicos β_1 miocárdicos³⁸ e avança com o progredir da IC independentemente do uso de medicamentos bloqueadores desse receptor³⁹, e quanto maior esta incompetência em elevar a frequência cardíaca maior a associação com uma grave disfunção sistólica, baixa capacidade de exercício, ineficiência ventilatória e pior qualidade de vida⁴⁰. O nosso GC que evoluiu para óbito demonstrou menor FC_{pico} que os sobreviventes do mesmo grupo e até mesmo que os não sobreviventes do GNC, demonstrando o pior prognóstico da incompetência cronotrópica neste grupo.

A pressão arterial sistólica eleva-se com o esforço, refletindo o aumento do débito sistólico que se propaga pelas artérias. A falha em aumentar a PAS_{pico} se associa com uma intensa vasodilatação ou com a incompetência do coração em aumentar o volume a ser bombeado, e a IC sistólica caracteriza-se justamente por deficiência nesse bombeamento aliada a presença de vasoconstrição periférica⁴¹. Isto vai ao encontro aos nossos achados, que mostraram menores valores da PAS_{pico} nos pacientes que evoluíram para óbito, em ambos os grupos.

A queda da FC na fase recuperação reflete a integridade autonômica, principalmente do sistema nervoso parassimpático⁴². Cole e col. demonstraram que uma QFC1R menor ou igual a 12 bpm, sendo a fase de recuperação ativa a 2,4 km/h e 2,5% de inclinação, aumenta o risco relativo ajustado de mortalidade em duas vezes⁴³, sendo o mesmo resultado encontrado quando se estudou uma população de idosos⁴⁴. Em pacientes com IC que também realizaram a recuperação ativa, Arena e col. encontraram, através da curva ROC, um valor de corte de 6,5 bpm como de grande valor prognóstico nesses pacientes⁴⁵. Realizamos uma fase de recuperação ativa menos intensa que a utilizada no estudo original⁴³ devido à maior limitação funcional dos pacientes com IC grave, e não encontramos diferenças na QFC1R entre os grupos estudados, mas a maior média foi exatamente de 12 bpm, o limite superior na anormalidade, o que demonstra a gravidade desses pacientes.

Ademais, 33% do GC e 14% do GNC não puderam ter esta variável analisada em função da presença de fibrilação atrial ou de marcapasso.

A RER nas fases iniciais do exercício encontra-se abaixo de 0,90, e devido à maior produção de gás carbônico à medida que o limiar anaeróbico é ultrapassado, derivada da sua produção extra pelo tamponamento do lactato e pela maior utilização dos carboidratos como fonte energética, eleva-se acima de 1,00 nas fases mais avançada do esforço. A sua elevação acima de 1,15 era imprescindível para se demonstrar que um esforço próximo ao máximo tinha sido alcançado, e assim, poder-se valorizar o $VO_{2\text{pico}}$ alcançado⁴⁶. Devido à dificuldade dos pacientes com IC grave atingirem um esforço de tal magnitude a Sociedade Internacional de Transplante aceita um RER de 1,05 como expressivo de um esforço de intensidade suficiente para qualificar o $VO_{2\text{pico}}$ atingido⁴⁷. No nosso estudo o RER alcançado foi acima de 1,05 e semelhante nos dois grupos, o que demonstra que houve a obtenção global de um esforço próximo ao máximo. Recentemente, um grande estudo retrospectivo avaliou que em pacientes com IC grave mesmo um RER de apenas 1,00 não significa que o esforço máximo não tenha sido atingido, isto porque uma incapacidade na utilização do mecanismo cardíaco de Frank-Starling pode não deixar que a RER evolua⁴⁸.

O consumo de oxigênio no pico do esforço é a mais antiga variável estudada, uma vez que se considera que a eficiência de um organismo aeróbio está intimamente relacionada à sua capacidade de consumir oxigênio. O TCPE, na verdade, mede a quantidade de oxigênio retirado do ar ambiente através das vias aéreas superiores, inferindo-se que seja o absorvido no alvéolo pulmonar, integrado às hemácias pela ligação com a hemoglobina, levado ao coração pelas veias pulmonares, e depois ejetado pelo coração para a circulação sistêmica para então conseguir chegar aos tecidos, onde efetivamente se dará o real consumo celular. Em 1982, Weber e col. definiram valores para o $VO_{2\text{pico}}$ e $VO_{2\text{LA}}$ para os pacientes com IC, que correspondiam aos sintomas de cansaço da classificação clínica da NYHA, de modo que os pacientes assintomáticos, com cansaço aos grandes esforços, cansaço aos pequenos esforço e com cansaço em repouso, foram denominados, respectivamente, como classes A, B, C e D, correspondentes, também respectivamente, a um $VO_{2\text{pico}}$ acima de 20,0, entre 16,0 e 20,0, entre 10,0 e 15,9 e abaixo de 10,0 $\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, e a um $VO_{2\text{LA}}$ acima de 14,0, entre 11,0 e 14,0, entre 8,0 e 10,9 e abaixo de 8,0 $\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ⁴⁹. Trabalho posterior estudou

122 pacientes ambulatoriais referidos para realizar transplante cardíaco e que não necessitavam de suporte inotrópico; todos realizaram o TCPE e aqueles que atingiram pelo menos $18 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ de $\text{VO}_{2\text{pico}}$ tiveram mortalidade nula em um ano de seguimento e, no extremo oposto, aqueles que não atingiam $10 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ de $\text{VO}_{2\text{pico}}$ apresentaram mortalidade de 70% em um ano³⁰. A partir de então, o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ passou a integrar os critérios para seleção de pacientes com IC grave para serem transplantados, assim permanecendo até hoje, inclusive na diretriz nacional sobre o tema⁵⁰. Entretanto, o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ é dependente da vontade do paciente em realizar um esforço pelo menos próximo ao máximo, o que eventualmente dificulta a sua valorização. No nosso trabalho, consistente com a literatura, o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ dos não sobreviventes foi significativamente menor do que o dos sobreviventes, tanto entre os chagásicos quanto nos não chagásicos, e o fato de também ter sido significativamente maior no grupo total dos chagásicos em relação aos não chagásicos pode ter contribuído para a sua menor mortalidade.

À semelhança do que já haviam publicado sobre o $\text{VO}_{2\text{pico}}$, Weber e Janick estudaram o VO_2 no momento do primeiro limiar ventilatório ou limiar anaeróbico e demonstraram a sua grande reprodutibilidade e valor prognóstico⁵¹. A vantagem da avaliação do VO_2 no momento do limiar anaeróbico refere-se que além de ser um marcador da precocidade em que o paciente com IC tem que lançar mão do metabolismo anaeróbico láctico, ele independe da necessidade de se realizar um esforço máximo. No nosso meio, Pedrosa e col. analisaram o VO_2LA de pacientes chagásicos e demonstraram que a sua redução já se correlaciona com as alterações iniciais na função diastólica nessa cardiopatia⁵². Gitt e col. identificaram um VO_2LA menor que $11 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, correspondente as classes C e D de Weber, como um fator de mau prognóstico para mortalidade nos pacientes com IC, com uma razão de chance de 3,7 na análise univariada e de 7,0 quando associada com a inclinação do VE/VCO_2 elevada⁵³. O nosso estudo foi concordante com esses achados, uma vez que os não sobreviventes de ambos os grupos tiveram menor VO_2LA e bem abaixo de $11 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, mas apenas 49,6% dos nossos chagásicos e 51,3% dos não chagásicos tiveram essa variável medida. Como utilizamos a medição do VO_2LA pelo método ventilatório, ele sofre com as disfunções da ventilação e reduções da capilaridade e das pressões arteriais de oxigênio provocadas pela IC grave, que tornam o VO_2LA indeterminável em grande número desses pacientes^{54,55}. Ainda assim, alguns trabalhos documentaram que o próprio fato desta variável ser

indeterminada já infere um mau prognóstico, visto que aqueles com VO_2LA indeterminado tiveram maior mortalidade do que os que o tiveram determinado^{56,57}.

O pulso de oxigênio é uma variável que infere a evolução do volume sistólico durante o exercício. Considerando a equação de Fick modificada, o VO_2 é o produto do débito cardíaco pela diferença arteriovenosa de oxigênio. Assim, considerando-se que a diferença arteriovenosa segue uma evolução constante quando da ausência de condições hipoxêmicas ou de redução da capacidade de ligação da hemoglobina com o oxigênio, como é o caso da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica, isquêmica ou dilatada, assumimos que o VO_{2pico} é dependente apenas do débito cardíaco, que por sua vez é o resultado do produto do débito sistólico pela frequência cardíaca. Logo, o pulso de oxigênio é definido como a quantidade de oxigênio consumido a cada sístole, avaliada do repouso até o pico do esforço. Lavie e col. estudaram o valor de pico do pulso de oxigênio em uma coorte de pacientes com IC em que apenas 30% usavam betabloqueadores, e um VO_2/FC menor que 14 mL/bat foi melhor preditor de eventos maiores, como mortalidade e transplante cardíaco, do que um VO_{2pico} menor que 14 mL.kg⁻¹.min⁻¹⁵⁸. Mais recentemente, Oliveira e col. realizaram um estudo multicêntrico envolvendo 998 pacientes com IC e encontraram que um valor do VO_2/FC inferior a 85% do predito para o gênero e idade acrescentou informação prognóstica independente para eventos maiores na população com VO_{2pico} menor que 14 mL.kg⁻¹.min⁻¹⁵⁹. Os pacientes deste nosso estudo tiveram uma significativa taxa de fibrilação atrial, principalmente no grupo chagásico, que prejudicou a análise global desta variável. Mesmo assim, observando-se os pacientes sem FA, não houve nenhuma diferença entre os sobreviventes e não sobreviventes dos dois grupos.

A inclinação do equivalente ventilatório de gás carbônico é uma medida da relação entre o volume minuto de ar necessário para excretar um dado volume de gás carbônico produzido pelo organismo. Valores mais elevados expressam maior disfunção ventilatória, a qual nos pacientes com IC é atribuída a mecanismos diversos como o aumento do shunt pulmonar⁶⁰, a hipersensibilidade do ergoreflexo⁶¹, e o aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores centrais e periféricos à hipercapnia e à hipoxemia⁶²⁻⁶⁴. Outro mecanismo envolvido pode ser a associação com a disfunção ventricular direita. Methvin e col. verificaram que entre pacientes com semelhante disfunção ventricular esquerda aqueles que também tinham importante disfunção ventricular direita associada possuíam maiores valores

da inclinação do VE/VCO_2 ⁶⁵. Trata-se de uma variável do TCPE com valor prognóstico na IC já bem documentada desde a década de 1990⁶⁶. Em 2002 foi proposto o seu valor com um corte de 35 para discriminar a indicação de transplante cardíaco naqueles pacientes que tinham risco intermediário pelo VO_{2pico} ³¹, o que é seguido até hoje pelas diretrizes nacionais⁶⁷ e internacionais⁴⁵ para transplante cardíaco, incluindo a de cardiopatia chagásica³³. Desde então, o seu valor tem sido confirmado, com pontos de corte que variam de 34 a 36^{68,69}. Em 2007, Arena e col. propuseram uma classificação para a inclinação do VE/VCO_2 , semelhante á de Weber para o VO_{2pico} . Analisando os TCPE de 448 pacientes com IC, os autores os dividiram em quatro classes, sendo a classe I aqueles com seu valor menor que 30 e mortalidade observada menor que 5% em dois anos, classe II os valores de 30 a 35,9 e mortalidade em torno de 15%, classe III de 36 a 44,9, com mortalidade em torno de 28%, e a classe IV com valores iguais ou maiores que 45, onde a mortalidade atinge cerca de 46% em dois anos⁷⁰. Posteriormente, os mesmos autores verificaram que esta classificação também predizia hospitalizações⁷¹. Trabalhos recentes continuam destacando o seu grande valor prognóstico, para alguns maior que o do VO_{2pico} , até pelo fato de ser uma variável que mantém o seu valor prognóstico no esforço submáximo. Ferreira e col. estudaram 663 pacientes durante uma média de 36 meses e verificaram que a inclinação do VE/VCO_2 se mostrou mais acurada que o VO_{2pico} para a previsão de morte ou transplante, sendo que o melhor valor encontrado pela curva ROC foi de 43, com uma sensibilidade de 73% e especificidade de 80%, superior ao VO_{2pico} ⁷². Paralelamente, Arena e col. examinaram 791 pacientes e constataram que esta variável mantém um grande valor, independente do VO_{2pico} e do uso ou não de betabloqueadores⁷³. Uma metanálise publicada em 2010, que reuniu 12 estudos e 2.628 pacientes, também concluiu que a inclinação do VE/VCO_2 representa um forte preditor prognóstico na IC, e maior que o VO_{2pico} ⁷⁴. Nos pacientes chagásicos, Oliveira e col. observaram em 48 pacientes masculinos que o aumento da inclinação do VE/VCO_2 acompanhou o declínio do VO_{2pico} , estando alterado tanto nos esforços máximo e submáximo⁷⁵. Do mesmo modo, Ritt e col. demonstraram que uma maior pontuação pelo escore clínico de IC *The Heart Failure Survival Score*⁷⁶ se correlaciona com uma maior inclinação do VE/VCO_2 ⁷⁷. Os pacientes chagásicos deste estudo tiveram menor inclinação do VE/VCO_2 que os não chagásicos, assim como tiveram maior VO_{2pico} e FEVE, o que ratifica a impressão que constituíam um grupo de menor gravidade que

os não chagásicos. Em ambos os grupos os não sobreviventes tiveram uma média da inclinação do VE/VCO_2 maior que os sobreviventes, porém sem significância estatística.

A potência circulatória é uma variável ainda pouco utilizada, cuja elaboração advém do fato que o $VO_{2\text{pico}}$ é influenciável por fatores extracardíacos como o descondicionamento e a motivação, além dos fatores inerentes como gênero e idade, sendo a medida da função cardíaca mais precisa na avaliação do prognóstico de pacientes com IC do que o $VO_{2\text{pico}}$ ⁷⁸. Antes, pelo método invasivo, era medida a potência cardíaca, obtida através da medida intracardíaca da pressão ventricular máxima dividida pelo volume diastólico final elevado ao quadrado. Posteriormente, a medida do débito cardíaco pela técnica da reinalação do gás carbônico possibilitou a análise não invasiva do mesmo. A multiplicação do débito cardíaco pela diferença arteriovenosa de oxigênio, ou seja, a equação que quantifica o VO_2 , e pela PAS pode ser considerada como reflexo da potência cardíaca desde que não haja variação importante da diferença arteriovenosa de oxigênio e que a pressão arterial média e a PAS não variem em paralelo durante o exercício, que é exatamente o que não ocorre em pacientes com IC grave⁷⁹. Deste modo calcula-se a potência circulatória, que é o produto do $VO_{2\text{pico}}$ pela PAS_{pico} . Cohen-Solal e col. mostraram o seu grande valor prognóstico na IC quando estudaram 175 pacientes com disfunção sistólica do VE e encontraram que aqueles que morreram ou necessitaram de transplante cardíaco apresentaram valores significativamente menores Pot. Circ. em relação aos que sobreviveram, respectivamente 2.567 ± 984 e 2.402 ± 843 mm Hg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ vs 3.573 ± 1.273 mm Hg.mL.kg⁻¹.min⁻¹; $p < 0,001$ ⁸⁰. Tabet e col. demonstraram que valores da Pot. Circ. inferiores a 2.389 mm Hg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ em pacientes sem uso de betabloqueadores, ou inferiores a 1.530 mmHg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ naqueles em uso de betabloqueadores, era um preditor independente de mau prognóstico na IC⁸¹. Outro trabalho avaliou 631 pacientes com IC grave em uso do betabloqueador carvedilol e verificou que a PAS e a Pot. Circ. foram, junto com a VOE, as mais fortes variáveis preditoras de mortalidade em um tempo médio de 3,8 anos⁸². Analisando a resposta da terapia com ressincronizador cardíaco, Jassaud e col. verificaram que os pacientes com critérios clínicos de melhora também apresentaram expressivo aumento da Pot. Circ. de 1.663 ± 494 para 2.125 ± 1.014 mm Hg.mL.kg⁻¹.min⁻¹ ($p = 0,009$), independentemente do aumento da FEVE⁸³. O nosso trabalho obteve variação significativa da Pot. Circ. entre os sobreviventes e não

sobreviventes, tanto dos chagásicos quanto dos não chagásicos, tendo sido a nossa única variável do TCPE a apresentar valor prognóstico independente para ambos os grupos, com uma elevada razão de risco para o grupo chagásico, mas por outro lado com uma ampla faixa de intervalo de confiança, apontando para uma imprecisão do modelo de regressão logística para esse grupo, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra. De todo modo, consonante com a literatura, encontramos que nos nossos pacientes, quase todos utilizando medicamentos betabloqueadores, valores da Pot. Circ. inferiores a $1.280 \text{ mm Hg.mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para os chagásicos e inferiores a $1.245 \text{ mm Hg.mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para os não chagásicos apontam para uma significativa maior mortalidade em dois anos.

A potência ventilatória derivou-se do conhecido valor da potência circulatória. Aventou-se que a substituição $VO_{2\text{pico}}$ pela inclinação do VE/ VCO_2 na equação, uma variável considerada mais poderosa por muitos, poderia acrescentar informação prognóstica. Desse modo, como divisão da PAS pela inclinação do VE/ VCO_2 , Forman e col. estudaram 875 pacientes com IC grave, avaliando os desfechos maiores em 4 anos de seguimento. Eles identificaram que uma Pot. Vent. igual ou inferior a 3,5 mm Hg tinha valor prognóstico similar a Pot. Circ. menor que $1.750 \text{ mm Hg.mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ⁸⁴. Como esperado, encontramos uma significativa diferença entre os sobreviventes e não sobreviventes nos dois grupos, mas que não foi preditora independente na análise multivariada. Observamos, também, que o grupo sobrevivente do GNC tinha uma Pot. Vent. abaixo dos 3,5 mm Hg, dado que reforça a maior gravidade desse grupo.

A ventilação oscilatória ao exercício (VOE), também chamada de ventilação periódica, é uma irregularidade cíclica da ventilação que ocorre durante o exercício, podendo ou não desaparecer nos esforços mais intensos. Admite-se que o mecanismo dessa irregularidade na IC seja a mesma da respiração de Cheyne-Stokes que se observa com o paciente em repouso ou dormindo^{85,86}, e a sua presença se correlaciona com a de outras variáveis do TCPE que indicam mau prognóstico^{87,88}. Recentemente foi demonstrada sua íntima correlação com o baixo índice cardíaco e a elevação das pressões pulmonares⁸⁹. Leite e col. encontraram VOE em 30% de 84 pacientes candidatos ao transplante e na análise multivariada independente para a mortalidade, com um risco relativo de 2,97⁹⁰, dado confirmado no trabalho de Sun e col., onde a VOE associada à inclinação do VE/ VCO_2 demonstrou ser grande preditora de mortalidade, com uma razão de chance de 19,7,

e em associação com o $VO_{2\text{pico}}$ para hospitalização, com razão de chance de 3,9⁹¹. Guazzi e col. estudaram 156 pacientes quanto ao tipo de morte cardíaca, se por morte súbita ou se por falência de bomba, e encontraram que a presença de VOE foi significativamente maior entre os que tiveram morte súbita, propondo que a VOE seja, possivelmente, um marcador prognóstico de arritmias ventriculares fatais⁹². O nosso trabalho teve uma ocorrência baixíssima de VOE, provavelmente pelo tipo de analisador de gases que utilizamos, que não faz as medidas a cada respiração, fato encontrado em outro estudo recente que utilizou o mesmo equipamento⁹³.

A presença de arritmias ventriculares complexas (AV_{comp}) durante o teste de exercício já está bem documentada como um marcador de prognóstico adverso^{94,95}, principalmente quando ocorre na fase de recuperação⁹⁶. Na cardiopatia chagásica essas arritmias são prevalentes devido ao surgimento de aneurisma do VE e das múltiplas zonas de fibrose⁹⁷ e fazem parte do escore de risco de Rassi e col²⁹. Surpreendentemente, os nossos pacientes tiveram uma baixa incidência de AV durante os TCPE, sendo que os dos chagásicos foi ainda menor dos que nos não chagásicos. Uma possível explicação pode ser o fato de que 52,4% dos chagásicos e 15,8% dos não chagásicos estavam fazendo uso de antiarrítmico.

Em 2008, Myers e col. propuseram um escore do TCPE para prognóstico para a IC⁹⁸, que foi validado pelo mesmo grupo em 2013⁹⁹. Esse escore definiu cinco variáveis como de importância prognóstica, tendo atribuído a maior pontuação à inclinação do VE/VCO_2 (7 pontos), seguido pela QFC1R (5 pontos), pela pressão expiratória final de gás carbônico ($P_{EF}O_2$) e pela inclinação da eficiência ventilatória do consumo de oxigênio (OUES, em inglês), ambas com 3 pontos, e com a menor pontuação (2 pontos) o $VO_{2\text{pico}}$. Os pacientes que pontuaram acima de 15 apresentaram uma mortalidade anual de 12,2% e um aumento do risco de eventos acima de 9, já os com pontuação menor que 5 tiveram uma mortalidade anual de apenas 1,2%. Infelizmente, o nosso *software* não faz o cálculo automático da OUES. E não dispúnhamos mais dos valores medidos, necessários ao seu cálculo manual posterior, nem tem possibilidade de realizar a medida da $P_{EF}CO_2$, motivo pelo qual esse escore não foi avaliado.

Em 2012, um documento conjunto da *American Heart Association* e da *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*¹⁰⁰, listou as principais variáveis do TCPE a serem observadas para o prognóstico nos pacientes com IC: a inclinação do VE/VCO_2 , $VO_{2\text{pico}}$, a presença de VOE, a $P_{EF}CO_2$, a

elevação da PAS, a QFC1R, a presença de AV_{comp} ou de sinais de isquemia miocárdica, e os sintomas durante o teste. Apesar de ser um documento recente avaliamos desde o início deste trabalho sete dessas oito variáveis, não sendo medida apenas, como já mencionada, a $P_{EF}CO_2$.

A inesperada ausência de uma maior mortalidade no nosso grupo chagásico, como descreve a literatura já citada, pode ter sido devida a sua menor gravidade, caracterizada por maiores FEVE e VO_{2pico} , além de ter sido constituído por maior percentual de mulheres. Acreditamos que se esses dados fossem semelhantes nos dois grupos a mortalidade no GC teria sido maior que no GNC. Isto é importante, uma vez que enquanto aguardamos os pacientes chagásicos chegarem aos valores de corte atualmente utilizados para os outros pacientes com IC grave, podemos perder a chance de instituímos terapias que podem modificar essa maior mortalidade, como por exemplo, o transplante cardíaco.

Em suma, comparamos os dados do TCPE de pacientes com IC sistólica grave de origem chagásica com os de origem isquêmica ou dilatada, todos oriundos de dois programas institucionais para o tratamento por implante de células tronco ou por transplante cardíaco. A utilização do implante de células-tronco não foi motivo de exclusão uma vez que a conclusão do estudo não mostrou nenhuma diferença significativa nos parâmetros estudados, entre os que receberam a terapia quando comparados aos que receberam placebo¹⁰¹, o que nos fez admitir que também não demonstrariam diferenças nos resultados do TCPE. Até onde sabemos nenhum outro trabalho prévio realizou tal comparação, e embora não tenhamos identificados variáveis ou valores de corte específicos para a cardiopatia chagásica, acreditamos termos contribuído com a demonstração do valor adicional da potência circulatória na inferência do prognóstico nos pacientes com IC crônica estável.

5.1. Limitações do estudo

Este estudo possui limitações. É um estudo retrospectivo de uma coorte de conveniência de um único centro cardiológico, em que o número de indivíduos chagásicos foi bem menor que os dos não chagásicos, e que também apresentaram significativas diferenças nas variáveis clínicas. Pacientes que consideramos terem perdido o registro de seguimento na realidade podem ter ido a óbito, sem esta anotação. Todos os TCPE foram avaliados por um único examinador, que não era cego em relação à etiologia da cardiopatia. Além disso, os grupos médicos que

conduziram cada um dos grupos foram distintos, o que pode ter ocasionado diferenças em aspectos de condutas não analisadas neste estudo.

6. Conclusão

Na população amostral estudada não encontramos variáveis do TCPE que predissessem de modo diferente a mortalidade entre a população com IC de origem chagásica da não chagásica. A potência circulatória mostrou-se preditora para o óbito em dois anos para ambos os grupos, podendo expressar importante papel na avaliação do prognóstico dos pacientes com IC grave e contribuir como ferramenta na tomada de decisão clínica do paciente.

Novas pesquisas, preferencialmente prospectivas e randomizadas, deverão ser realizadas buscando confirmar os nossos achados em relação ao valor prognóstico e aos pontos de corte da potência circulatória nos pacientes com IC de diversas etiologias, e dirimir as dúvidas que persistiram devidas às limitações do estudo.

Referências bibliográficas

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq M s Cardiol. 2009;93(supl.1):1-71.
2. Nogueira PR, Rassi S e Corrêa KS. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da insuficiência cardíaca em hospital terciário. Arq M s Cardiol. 2010;95:392-8.
3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update in incorporated in to the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. Circulation. 2009;119:e391-e479.
4. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, e col. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. The Lancet. 2011. Saúde no Brasil 4. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60135-9.
5. Berry C, Murdoch DR and McMurray JJV. Economics of chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001;3:283-91.
6. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB e Mesquita ET. Custo da insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde. Arq M s Cardiol. 2005;84:422-7.
7. Del Carlo CH, Cardoso JN, Ochia ME, Oliveira Jr MT, Ramires JAF e Pereira-Barreto AC. Variação temporal no prognóstico e tratamento da insuficiência cardíaca avançada – antes e após 2000. Arq M s Cardiol. 2014;102:495-504.
8. Gauri EN, Oliveira GMM e Klein CH. Mortalidade por insuficiência cardíaca e doença isquêmica do coração no Brasil de 1996 a 2011. Arq Bras Cardiol. 2014; 102(6):557-565.
9. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Kenneth Dickstein, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart Journal. 2012;33:1787-847.
10. Anderson B and Waagstein F. Spectrum and outcomes of congestive heart failure in a hospitalized population. Am Heart J. 1993;126:632-40.
11. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF and Ravaud P, for the CONSORT group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2008;148:295-309.
12. Philbin FE, Dec GW, Jenkins PL and DiSalvo TG. Socioeconomic status as an independent risk factor for hospital readmission for heart failure. Am J Cardiol. 2001;87:1367-71.

13. Chagas C. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo reprodutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.gen. n.sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159-218.
14. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P. The Reality of heart failure in Latin America. J Am Coll Cardiol. 2013;62:929-58.
15. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010;375:1388-402.
16. Pereira-Barreto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca – índices ainda alarmantes. Arq Bras Cardiol. 2008;91:335-41.
17. Molina I, Prat JG, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' Disease. N Engl J Med 2014;370:1899-908.
18. Nunes MAC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas Disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. J Am Coll Cardiol. 2013;62:767-76.
19. Bestetti RB. Predictors of unfavourable prognosis in chronic Chagas' disease. Trop Med Int Health. 2001;6:476-83.
20. Mady C, Cardoso RH, Barretto ACP, Luz PL, Bellotti G and Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. Circulation. 1994;90:3098-102.
21. Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM, Pereira BB e Pedrosa RC. Relação entre fibrose de arritmias ventriculares na cardiopatia chagásica sem disfunção ventricular. Arq Bras Cardiol. 2014;102:456-64.
22. Marin-Neto JA, Marzullo P, Sousa AC, Marcassa C, Maciel BC, Lazigi N, et al. Radionuclide angiographic evidence for early predominant right ventricular involvement in patients with Chagas' disease. Can J Cardiol. 1988;4:231-6.
23. Machado FS, Jelicks LA, Kirchhoff LV, Shirani J, Nagajyothi F, Mukherjee S, et al. Chagas' heart disease: report on recent developments. Cardiology in Review. 2012;20:53-65.
24. Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira Jr MT, Scipioni A, Strunz-Cassaró C, Ramirez JAF et al. Por que os portadores de cardiopatia chagásica têm pior evolução que os não-chagásicos? Arq Bras Cardiol. 2008;91:389-94.
25. Bocchi EA. Heart failure in South America. Curr Cardiol Rev. 2013;9:147-56.
26. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME and Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. Lancet Infect Dis. 2013;13:342–8.

27. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings. *Circulation*. 2007;116:329-43.
28. Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R and Vanhees L. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:150–64.
29. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SC, Rassi AG, et al. Development and validation of risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355:799-808.
30. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds Jr LH and Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778-86.
31. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A and Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J*. 2002;143:418-26.
32. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Koudi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:249-67.
33. Fragata Filho AA, Paola AAV, Almeida DR, Bocchi EA, Vilas-Boas F, Bacal F, et al. I Diretriz latino americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica. *Arq M s Cardiol*. 2011; 97(supl.3):1-48.
34. Corrà U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJS, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest*. 2002;121;1572-80.
35. Vilas Boas LG, Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinali-Neto A and Nogueira PR. Outcome of Chagas' cardiomyopathy in comparison to ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;167:486-90.
36. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC and Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;93:1520-6.
37. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE and Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999;281:524-9.

38. Gilbert EM, Olsen SL, Renlund DG and Bristow MR. Beta-adrenergic receptor regulation and left ventricular function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1993;71:23C-29C.
39. Hirsh BJ, Mignatti A, Garan AR, Uriel N, Colombo P, Sims DB and Jorde UP. Effect of β -blocker cessation on chronotropic incompetence and exercise tolerance in patients with advanced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5:560-5.
40. Benes J, Kotrc M, Borlaug BA, Lefflerova K, Jarolim P, Bendlova B, et al. Resting heart rate and heart rate reserve in advanced heart failure have distinct pathophysiologic correlates and prognostic impact: a prospective pilot study. *JACC Heart Fail.* 2013;1:259-66.
41. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J and Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51:135-60.
42. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1529-35.
43. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE and Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341:1351-7.
44. Messinger-Rapport B, Pothier Snader CE, Blackstone EH, Yu D and Lauer MS. Value of exercise capacity and heart rate recovery in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:63-8.
45. Arena R, Guazzi M, Myers J and Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *M Heart J.* 2006;151:851.e7-851.e13.
46. Mezzani A, Corrà U, Bosimini E, Giordano A and Piannuzzi P. Contribution of peak respiratory exchange ratio to peak VO₂ prognostic reliability in patients with chronic heart failure and severely reduced exercise capacity. *Am Heart J.* 2003;145:1102-7.
47. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1024-42.
48. Chase PJ, Kenjale A, Cahalin LP, Arena R, Davis PG, Myers J, et al. Effects of respiratory exchange ratio on the prognostic value of peak oxygen consumption and ventilatory efficiency in patients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol HF.* 2013;1:427-32.
49. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS and Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982;65:1213-23.

50. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq M s Cardiol.* 2009;93(supl 1.):1-71.
51. Weber KT and Janicki JS. Lactate production during maximal and submaximal exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:717-24.
52. Pedrosa RC, Vidal Melo MF and Saad EA. Limiar anaeróbio detectado pela “análise da curva-v” na cardiopatia chagásica crônica. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997;30:129-38.
53. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation.* 2002;106:3079-84.
54. Koike A, Wasserman K, Taniguchi K, Hiroe M and Marumo F. Critical capillary oxygen partial pressure and lactate threshold in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1644-50.
55. Cohen-Solal A, Benessiano J, Himbert D, Pailole C and Gourgon R. Ventilatory threshold during exercise in patients with mild to moderate chronic heart failure: determination, relation with lactate threshold and reproducibility. *Int J Cardiol.* 1991;30:321-7.
56. Chase P, Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA and Bensimhon D. Prognostic usefulness of the functional aerobic reserve in patients with heart failure. *M Heart J.* 2010;160:922-7.
57. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, Battaia E, La Gioia R, et al. Prognostic value of indeterminable anaerobic threshold in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6:977-87.
58. Lavie CJ, Milani RV and Mehra MR. Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93:588-93.
59. Oliveira RB, Myers J, Araújo CGS, Arena R, Mandic S, Bensimhon D, et al. Does peak oxygen pulse complement peak oxygen uptake in risk stratifying patients with heart failure? *Am J Cardiol.* 2009;104:554-8.
60. Wada O, Asanoi H, Miyagi K, Ishizaka S, Kameyama T, Seto H et al. Importance of abnormal lung perfusion in excessive exercise ventilation in chronic heart failure. *Am Heart J.* 1993;125:790-8.
61. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P and Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation.* 1996;93:940-52.

62. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, and Coats AJ. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:650-7.
63. Woods PR, Olson TP, Frantz RP and Johnson BD. Causes of breathing inefficiency during exercise. *J Card Fail.* 2010;16:835-42.
64. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation.* 2001;103:967-72.
65. Methvin AB, Owens AT, Emmi AG, Allen M, Wieggers SE, Dries DL, et al. Ventilatory inefficiency reflects right ventricular dysfunction in systolic heart failure. *Chest.* 2011;139:617-25.
66. Myers J, Geiran O, Simonsen S, Ghuyoumi A and Gullestad L. Clinical and exercise test determinants of survival after cardiac transplantation. *Chest.* 2003;124:2000-5.
67. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(supl. 1):1-33.
68. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff J, Brubaker P, Kitzman DW, et al. Defining the optimal prognostic window for cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010;3:405-11.
69. Arena R, Myers J, Aslam S, Varughese EB and Peberdy MA. Peak VO_2 and VE/VCO_2 slope in patients with heart failure: A prognostic comparison. *M Heart J.* 2004;147:354-60.
70. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation.* 2007;115:2410-17.
71. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. The ventilatory classification system effectively predicts hospitalization in patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28:195-8.
72. Ferreira AM, Tabet JY, Frankenstein L, Metra M, Mendes M, Zugck C, et al. Ventilatory efficiency and the selection of patients for heart transplantation. *Circ Heart Fail.* 2010;3:378-86.
73. Arena RA, Guazzi M, Myers J and Abella J. The prognostic value of ventilatory efficiency with beta-blocker therapy in heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:213-9.

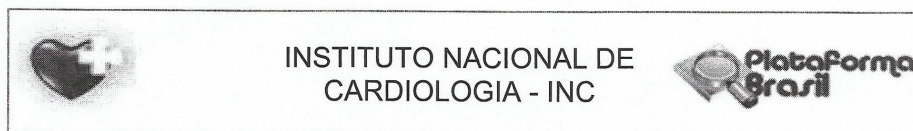
74. Poggio R, Arazi HC, Giorg M and Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: A meta-analysis of the published literature. *M Heart J.* 2010;160:1004-14.
75. Oliveira FP and Pedrosa RC. Ventilatory response during exercise among chronic Chagas cardiopathy patients. *M Paulo Med J.* 2006;124:280-4.
76. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34:1404-13.
77. Ritt LE, Carvalho AC, Feitosa GS, Pinho-Filho JA, Macedo CRB, Vilas-Boas F, et al. Puntuación Heart Failure Survival Score en pacientes con enfermedad de Chagas: correlación con variables funcionales. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:538-43.
78. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, Shyr Y, Yeoh TK, Pierson RN, et al. Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation.* 1996;94:3176-83.
79. Williams SG, Cooke GA, Wright DJ, Parsons WJ, Riley RL, Marshall P, et al. Peak exercise cardiac power output: A direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22:1496-503.
80. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M and Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23:806-14.
81. Tabet JY, Metra M, Thabut G, Logeart D and Cohen-Solal A. Prognostic value of cardiopulmonary exercise variables in chronic heart failure patients with or without beta-blocker therapy. *M J Cardiol.* 2006;98:500-3.
82. Corrà U, Mezzani A, Giordano A, Bosimini E and Giannuzzi P. Exercise haemodynamic variables rather than ventilatory efficiency indexes contribute to risk assessment in chronic heart failure patients treated with carvedilol. *Eur Heart J.* 2009;30:3000-6.
83. Jaussaud J, Blanc P, Derval N, Bordachar P, Courregelongue M, Roudaut R, et al. Ventilatory response and peak circulatory power: New functional markers of response after cardiac resynchronization therapy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103:184-91.
84. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, et al. Ventilatory power: A novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5:621-26.
85. Agostoni P, Apostoloand A and Albert RK. Mechanisms of periodic breathing during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2008;133:197-203.

86. Corrà U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, et al. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: Prognostic importance and interdependence. *Circulation*. 2006;113:44-50.
87. Olson LJ, Arruda-Olson AM, Somers VK, Scott CG and Johnson BD. Exercise oscillatory ventilation: Instability of breathing control associated with advanced heart failure. *Chest*. 2008;133:474-81.
88. Schmid JP, Apostolo A, Antonioli L, Cattadori G, Zurek M, Contini M, et al. Influence of exertional oscillatory ventilation on exercise performance in heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:688-92.
89. Murphy RM, Shah RV, Malhotra R, Pappagianopoulos PP, Hough SS, Systrom DM, et al. Exercise oscillatory ventilation in systolic heart failure: An indicator of impaired hemodynamic response to exercise. *Circulation*. 2011;124:1442-51.
90. Leite JJ, Mansur AJ, Freitas HFG, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2175-81.
91. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF and Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1814-23.
92. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R, Proserpio C, Braga SS, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:299-308.
93. Teixeira JAC, Teixeira PS, Miranda SMR, Messias LR, Cascon RM, Costa WLB, et al. Teste de esforço cardiopulmonar na insuficiência cardíaca de fração de ejeção normal. *Rev Bras Med Esporte*. 2014;20:32-7.
94. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D and Ducimetière P. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med*. 2000;343:826-33.
95. Dewey FE, Kapoor JR, Williams RS, Lipinski MJ, Ashley EA, Hadley D, et al. Ventricular arrhythmias during clinical treadmill testing and prognosis. *Arch Intern Med*. 2008;168:225-34.
96. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH and Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med*. 2003;348:781-90.
97. Barbosa PRB. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:167-78.

98. Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *M Heart J*. 2008;156:1177-83.
99. Myers J, Oliveira R, Dewey F, Arena R, Guazzi M and Chase P. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6;211-18.
100. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*. 2012;33:2917-27.
101. Santos RR, Rassi S, Feitosa G, Grecco OT, Rassi Jr A, Cunha AB, et al. Cell therapy in chagas cardiomyopathy (Chagas arm of the Multicenter Randomized Trial of Cell Therapy in Cardiopathies Study). *Circulation*. 2012;125:2454-61.

ANEXOS

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do INC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Identificação de variáveis contributivas do Teste Cardiopulmonar de Exercício na diferenciação prognóstica da Insuficiência Cardíaca de etiologia Chagásica em relação às não Chagásicas.

Pesquisador: Fernando Cesar de Castro e Souza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18967113.7.0000.5272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 351.816

Data da Relatoria: 23/07/2013

Apresentação do Projeto:

O estudo denomina-se Identificação de variáveis contributivas do Teste Cardiopulmonar de Exercício na diferenciação prognóstica da Insuficiência Cardíaca de etiologia Chagásica em relação às não Chagásicas. Trata-se de estudo retrospectivo de revisão de prontuário de pacientes com insuficiência cardíaca grave de etiologia chagásica, isquêmica ou dilatada idiopática, encaminhados consecutivamente pelo Serviço de Insuficiência Cardíaca para realizar teste de esforço cardiopulmonar no INC de junho de 2005 a dezembro de 2012.

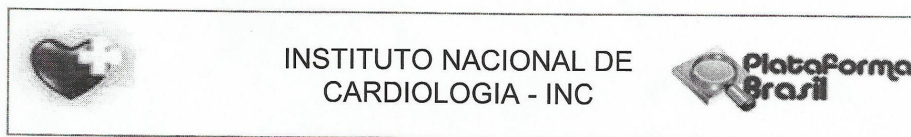
Objetivo da Pesquisa:

Avaliar se as principais variáveis do TCPE, o consumo de oxigênio no pico do esforço (VO2 pico) e a inclinação do equivalente ventilatório do gás carbônico (VE/CO2 slope) podem predizer o pior prognóstico do paciente com IC de etiologia chagásica em relação ao das outras cardiomiopatias que evoluem com grave disfunção sistólica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos, visto que trata-se de um estudo retrospectivo de análise de dados. Os benefícios serão de grande valor, uma vez que a hipótese de que TCPE possa demonstrar o pior prognóstico na Cardiomiopatia Chagásica em relação às outras cardiomiopatias em fase dilatada seja ou não

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **Fax:** (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 351.816

confirmada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de grande valor científico, uma vez que pode acrescentar melhor avaliação de patologia com enorme importância epidemiológica em nosso meio, como a Cardiopatia Chagásica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os documentos obrigatórios.

Recomendações:

Rever a incongruência de datas entre o resumo e o critério de inclusão

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O relator recomenda a aprovação do projeto, com a recomendação citada.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

aprovado com a recomendação acima

Favor comunicar ao CEP o cumprimento a recomendação

RIO DE JANEIRO, 07 de Agosto de 2013

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Monica Moura de Vasconcellos", is written over a horizontal line.

Assinador por:

monica moura de vasconcellos
(Coordenador)

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
 Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-006
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3037-2307 Fax: (21)3037-2307 E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com

Anexo B – Declaração de Confidencialidade



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

DECLARAÇÃO PARA USO DE PRONTUÁRIOS

Título do Estudo: Identificação de variáveis contributivas do teste cardiopulmonar de exercício na diferenciação prognóstica da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica em relação às dilatadas ou isquêmicas.

Investigador Principal: Fernando Cesar de Castro e Souza

Declaro, para os devidos fins, que eu terei compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes, os dados obtidos somente poderão ser utilizados para o projeto "nome do Identificação de variáveis contributivas do teste cardiopulmonar de exercício na diferenciação prognóstica da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica em relação às dilatadas ou isquêmicas.". Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa, que deverá ser submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP. Tenho ciência que o Serviço de Arquivo Médico somente poderá liberar dados para fins de pesquisa científica para projetos "aprovados", com a devida autorização pelo Membros do Comitê de Ética em Pesquisa CEP/INC.

Rio de Janeiro, 8 de junho de 2013 - 8 DE JUNHO DE 2013

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fernando Cesar de Castro e Souza', written in a cursive style.

Fernando Cesar de Castro e Souza