

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS

MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

RUDSON SANTOS DA SILVA

**VARIÁVEIS DO TESTE DE ESFORÇO NO PROGNÓSTICO DA DOENÇA DE
CHAGAS**

Rio de Janeiro

2021

RUDSON SANTOS DA SILVA

VARIÁVEIS DO TESTE DE ESFORÇO NO PROGNÓSTICO DE DOENÇA DE CHAGAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano.

Co-orientadora: Prof. Dra. Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes

Rio de Janeiro

2021

da Silva, Rudson Santos.

Variáveis do teste de esforço no prognóstico da doença de Chagas /
Rudson Santos da Silva. - Rio de Janeiro, 2021.
94 f.; il.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro
Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas,
2021.

Orientador: Mauro Felipe Felix Mediano.

Co-orientadora: Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. doença de Chagas. 2. teste de esforço. 3. mortalidade. 4. tolerância ao
exercício. 5. prognóstico. I. Título.

RUDSON SANTOS DA SILVA

**VARIÁVEIS DO TESTE DE ESFORÇO NO PROGNÓSTICO DE DOENÇA DE
CHAGAS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em
Doenças Infecciosas para obtenção do grau
de Mestre em Ciências

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno

Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Profa. Dra. Andréa Silvestre de Sousa

Doutora em Medicina

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof. Dr. Michel Silva Reis

Doutor em Fisioterapia

Universidade Federal do Rio de Janeiro

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que utilizam o serviço de saúde do ambulatório de cardiologia do INI e dão sentido a tudo o que foi produzido.

Elis e Andréa, pessoas que mais amo.

Fernanda e Mauro, que agradeço pelos ensinamentos e tempo direcionados ao projeto e à minha formação.

A todos os outros membros do Lapclin-Chagas que contribuíram de alguma forma com este trabalho.

Aos meus professores que auxiliaram no caminho até aqui.

À Fiocruz, instituição histórica e socialmente importante que forma pesquisadores e produz pesquisa relevante para as populações negligenciadas do país.

Ao meu pai
(In memoriam)

RESUMO

A doença de Chagas (DC) é causada pelo protozoário denominado *Trypanosoma cruzi*. As manifestações clínicas da DC podem acontecer na fase aguda e na crônica. A fase crônica inicia-se após 8 a 12 semanas da primo infecção, e se constitui em três formas clínicas bem definidas: a forma indeterminada; a forma cardíaca; e a forma digestiva. Estima-se que 20 a 30% dos infectados apresentem a forma cardíaca da doença, responsável pela maior morbimortalidade entre as formas crônicas da doença. A identificação de variáveis prognósticas obtidas no teste de exercício (TE) associadas a um risco aumentado de morte é clinicamente relevante, podendo fornecer informações adicionais no manejo de pacientes com DC. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação das variáveis TE com mortalidade em pacientes com DC. Um total de 232 pacientes com DC foram avaliados por TE entre 1989 e 2000. Os pacientes foram acompanhados e a morte por todas as causas foi considerada como desfecho. As análises de sobrevivência foram realizadas utilizando-se curva de Kaplan-Meier e modelo de sobrevivência de Cox. Houve 86 óbitos (37,1%) durante um período de seguimento mediano de 19,8 anos (IQR 25%-75% 6,9-26,5), resultando em uma taxa de incidência anual de 21,8 por 1.000 pacientes. As variáveis do TE associadas à mortalidade após ajustes foram VO₂ máximo estimado (HR 0,97; IC 95% 0,95 a 0,99), aumento da resposta da pressão arterial diastólica durante o exercício (Δ DBP) (HR 1,03; IC 95% 1,01 a 1,05), taquicardia ventricular em repouso (HR 5,20; IC 95% 1,49 a 18,13), durante o exercício (HR 2,47; IC 95% 1,33 a 4,57) e durante a recuperação (HR 3,28; IC 95% 1,44 a 7,47) e extrassístoles ventriculares durante a recuperação (HR 2,04; IC 95% 1,21 a 3,44). O VO₂max de 31,3 ml/kg/min foi o ponto de corte ideal para predizer o risco de morte com diferença significativa entre os grupos com \leq 31,3 ml/kg/min e $>$ 31,3 ml/kg/min ($p = 0,001$). Em conclusão, nossos resultados sugerem que variáveis TE como VO₂max, arritmias e Δ PAD estiveram associadas a risco aumentado de morte em pacientes com DC, sendo o ponto de corte de VO₂max de 31,3 ml/kg/min o valor de maior acurácia para a estratificação de risco na análise de sobrevivência dos pacientes com DC.

Palavras chave: doença de Chagas, teste de esforço, mortalidade, tolerância ao exercício, prognóstico, consumo de oxigênio.

ABSTRACT

Chagas disease (CD) is caused by *Trypanosoma cruzi*. Clinical manifestations of CD can occur in the acute and chronic phases. The chronic phase begins 8 to 12 weeks after the infection and consists of three well-defined clinical forms: the indeterminate form; the cardiac form; and the digestive form. It is estimated that 20 to 30% of those patients present the cardiac form of the disease, responsible for the highest morbidity and mortality among the chronic forms of the disease. The identification of prognostic variables obtained in the exercise test (ET) that are associated to the risk of death is clinically relevant and would provide additional information in the management of patients with CD. The objective of this study was to evaluate the association of ET variables with mortality rates in patients with chronic CD. 232 patients with CD were evaluated by ET between 1989 and 2000. Patients were followed-up, and death by all causes was considered the endpoint. The survival analyses were performed using Kaplan-Meier and Cox regression. There were 86 deaths (37.1%) during a median follow-up of 19.8 (IQR 25%-75% 6.9-26.5) years, resulting in 21.8 per 1,000 patients/year incidence rate. The ET variables associated with mortality after adjustments for potential confounders were estimated VO₂max (HR 0.97; 95%CI 0.95 to 0.99), increased diastolic blood pressure response during exercise (Δ DBP) (HR 1.03; 95%CI 1.01 to 1.05), ventricular tachycardia at rest (HR 5.20; 95%CI 1.49 to 18.13), during exercise (HR 2.47; 95%CI 1.33 to 4.57), and during recovery (HR 3.28; 95%CI 1.44 to 7.47), and ventricular extrasystoles during recovery (HR 2.04; 1.21 to 3.44). The VO₂max value of 31.3 ml/kg/min was the optimal cut-off value to predict survival with significant difference between the groups with \leq 31.3 ml/kg/min and $>$ 31.3 ml/kg/min VO₂max value ($p = 0.001$). In conclusion, our findings suggest that ET variables like VO₂max, arrhythmias and DBP can predict risk of death in patients with CD, being VO₂max cutoff of 31.3 ml/kg/min a significant value for the risk stratification in the survival analysis of CD patients.

Key words: Chagas disease, exercise test, mortality, maximal functional capacity, prognosis, VO₂max.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Gráfico 1.	Mortalidade por doença de Chagas no Brasil entre 1996 e 2017.....	14
Gráfico 2.	Mortalidade por doença de Chagas por regiões do Brasil.....	15
Figura 1.	Mapa de casos de óbitos por doença de Chagas nas regiões do Brasil entre 1996 e 2017.....	16
Figura 2.	Prevalência das formas clínicas da doença de Chagas.....	18
Figura 3.	Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.....	39
Tabela 1.	Tabela de características de base dos pacientes estratificadas pelo estado de sobrevivência.....	40
Tabela 2.	Tabela de análise não ajustada e ajustada das variáveis do teste de esforço.....	44
Tabela 3.	Análise de sensibilidade utilizando o tipo de ergômetro de teste como covariável na investigação da associação entre as variáveis do TE e a mortalidade.....	47
Figura 4.	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para as categorias de VO ₂	50

LISTA DE SIGLAS

DC	Doença de Chagas
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
IC	Insuficiência cardíaca
ECG	Eletrocardiograma
CCC	Cardiopatía Chagásica Crônica
TE	Teste de esforço
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
MET	Equivalente metabólico
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ máx	Consumo de oxigênio máximo
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
FC	Frequência cardíaca
PA	Pressão arterial
ESSV	Extrassístole supraventricular
ESV	Extrassístole ventricular
TV	Taquicardia ventricular
TSV	Taquicardia supraventricular

SUMÁRIO

1	Introdução.....	12
2	Revisão de literatura.....	17
2.1	Aspectos clínicos da doença de Chagas.....	17
2.2	Fisiopatologia da lesão da cardiopatia na doença de Chagas.....	19
2.3	Cardiopatia Chagásica Crônica.....	20
2.4	Teste de esforço.....	23
2.4.1	Teste de esforço na doença de Chagas.....	27
3	Justificativa.....	32
4	Objetivo geral.....	33
4.1	Objetivo específico.....	33
5	Métodos.....	34
5.1	População de estudo.....	34
5.2	Desfechos.....	34
5.3	Variáveis de exposição.....	35
5.4	Covariáveis.....	37
5.5	Análise estatística dos dados.....	38
6	Resultados e Discussão.....	39
7	Limitações.....	53
8	Considerações finais.....	54
	Referências bibliográficas.....	55
	Anexo A.....	64
	Apêndice A.....	67

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) é uma doença parasitária caracterizada por infecção pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* que pode ser transmitida de diversas formas, sendo a forma clássica de transmissão por meio dos insetos vetores. Outras formas de transmissão ocorrem por transfusão sanguínea, através de transplante de órgãos, por via oral através do consumo de alimentos contaminados e transmissão vertical de mãe para filhos. É uma doença inicialmente originária de regiões rurais economicamente subdesenvolvidas das Américas do Sul e Central. Atualmente se encontra dispersada para centros urbanos e outras regiões do mundo como América do Norte, Europa e Oceania devido ao fluxo de imigrantes latino-americanos que foram infectados nas áreas endêmicas e se deslocaram para estas regiões. Em função deste processo migratório, a DC tornou-se um grande problema de saúde pública em escala mundial (JR; RASSI; MARIN-NETO, 2010; CASTRO et al., 2011; BERN, 2015; KUEHN, 2016; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018). Os custos com tratamento relacionado à DC em países não endêmicos atingem valores notáveis, sendo estimados em 135 milhões de dólares com custos médicos diretos anualmente e em um bilhão de dólares anuais os prejuízos relacionados à perda de produtividade associada aos indivíduos comprometidos pela doença (LEE et al., 2013; TRAINA; MEYMANDI; BRADFIELD, 2016).

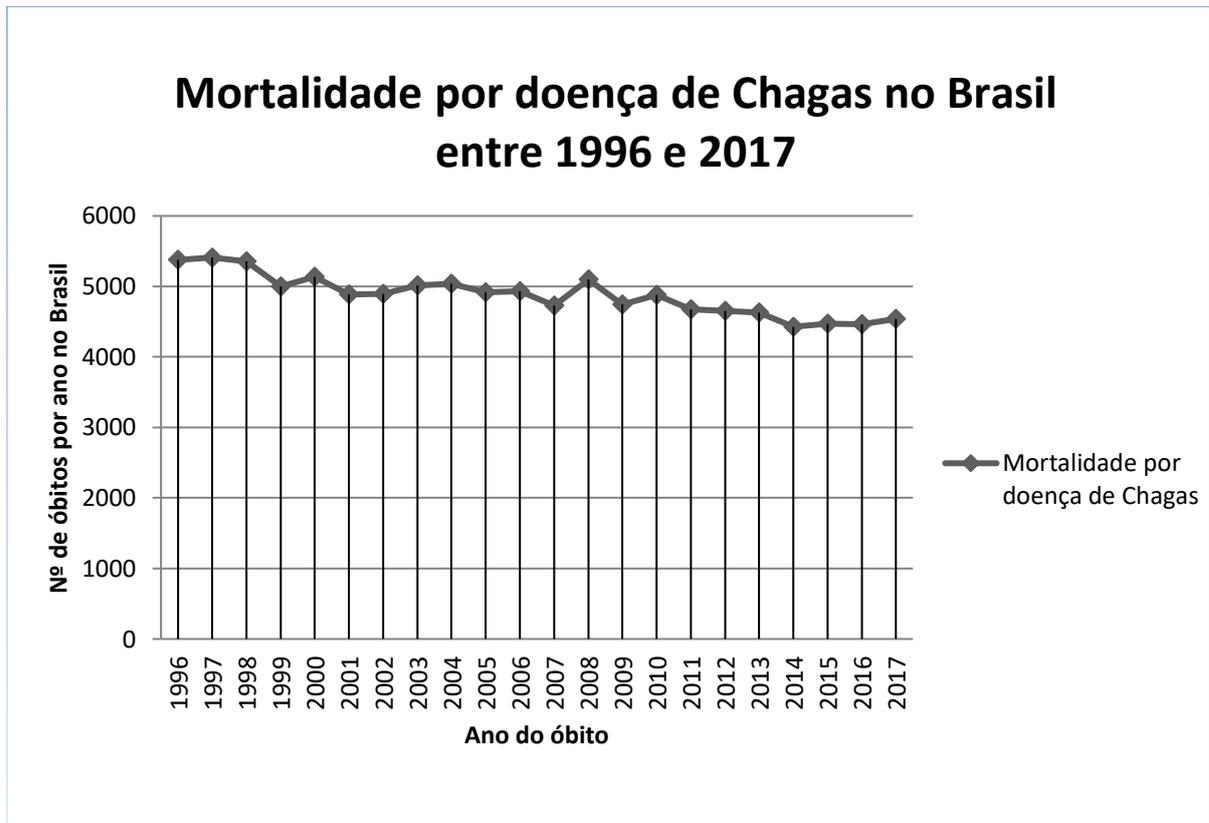
A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) estima em mais de 6 milhões o número de pessoas que estão infectadas no continente americano (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2018), enquanto a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 8 milhões de indivíduos encontram-se infectados pelo *Trypanosoma cruzi* em todo o mundo, com mais de 10 mil mortes anuais, sendo a maioria em países da América Latina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Conforme demonstrado no gráfico (Figura 1), elaborado com os dados disponíveis no sítio eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a mortalidade por DC diminuiu ao longo dos anos no Brasil, provavelmente devido aos esforços conduzidos através das políticas públicas de controle da transmissão da doença (SIMÕES et al., 2018; MARTINS-MELO; CASTRO; WERNECK, 2021; HASSLOCHER-MORENO et al., 2021b). Apesar desta diminuição, percebe-se que houve uma estabilização no registro de ocorrência de óbitos a partir de 2014—que se manteve em aproximadamente 4.500 mortes por ano até 2017. Entretanto, estima-se que o número de

óbitos supere as marcas reportadas pois o sistema de registro não é capaz de identificar e contabilizar de forma fidedigna todos os casos de óbitos por DC existentes.

Conforme os registros analisados pelo Ministério da Saúde, no período entre 2000 e 2013, a forma de transmissão da DC mais frequente foi a via oral, totalizando 1081 casos nesses 13 anos e atingindo 68,9% do total de transmissões da forma aguda da DC no Brasil. A segunda forma de transmissão mais frequente neste período foi a vetorial, alcançando apenas 6,4% com um total de 100 casos ao longo dos anos analisados, seguida de 11 casos (0,7%) por transmissão acidental ou transfusional e de 6 casos (0,4%) da forma de transmissão vertical (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

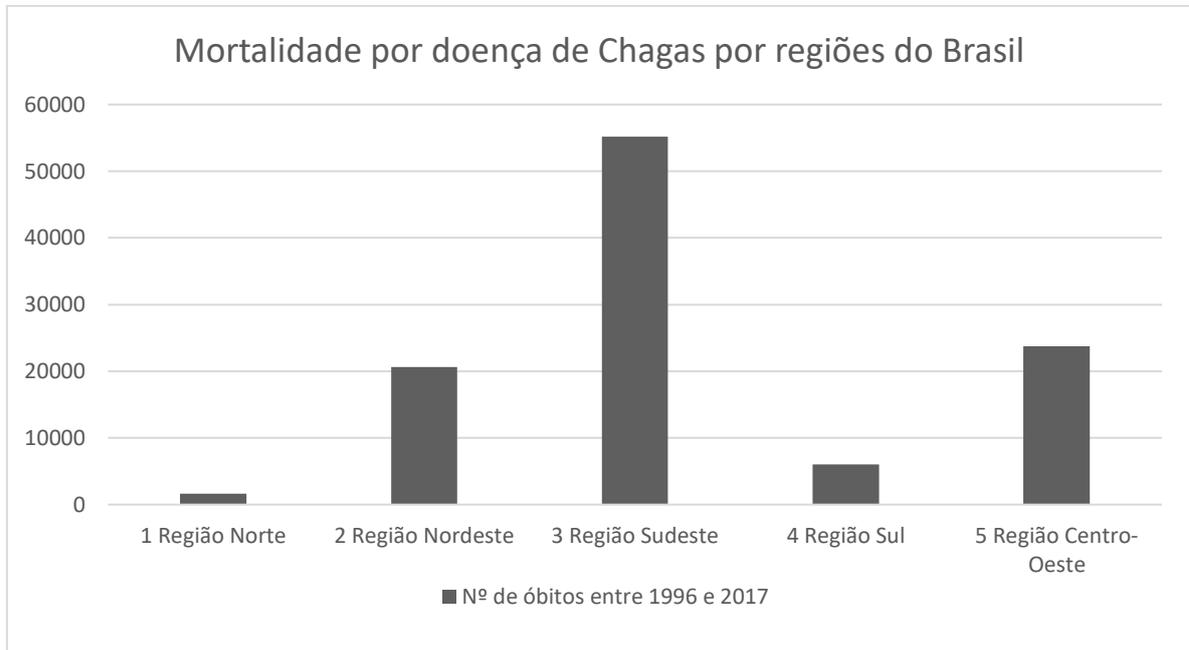
Já entre 2014 e 2016 o número de casos por transmissão oral ficou em 869 casos, resultando em 73% do total. Em seguida ficou a forma vetorial com 8,9% e 105 casos no total. As formas vertical, acidental e transfusional totalizaram igualmente 6 casos, ficando com 0,5% do total cada uma. Porém, é importante ressaltar que os dados podem estar subestimados, pois em torno de 20% dos registros encerrados não descreviam o tipo de transmissão da doença. O estado que mais registrou casos agudos entre 2000 e 2013 foi o Pará com 1173 casos, totalizando 74,7%, sendo que entre 2013 e 2016 foram registrados 1026 casos. As regiões com maiores registros de casos agudos foram, respectivamente, a Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Santos et al. (2020) também utilizaram os dados de casos agudos de DC da base de dados do DATASUS e realizaram uma análise espaço temporal das notificações ocorridas entre 2001 e 2018 nas 558 microrregiões existentes no Brasil. Em suma, o estudo demonstra que foram notificados 5184 casos agudos de doença de Chagas entre 2001 e 2018, sendo que ao menos um caso foi registrado em 307 das 558 microrregiões do Brasil, ou seja, em 55% das microrregiões. Houve também uma taxa anual de notificação de 0,16 casos por 100.000 habitantes, com um aumento no número de casos agudos entre 2001 e 2005, seguido de uma queda considerável entre 2005 e 2009, e um novo aumento durante o período entre 2009 e 2018.

Gráfico 1 - Mortalidade por doença de Chagas no Brasil entre 1996 e 2017.



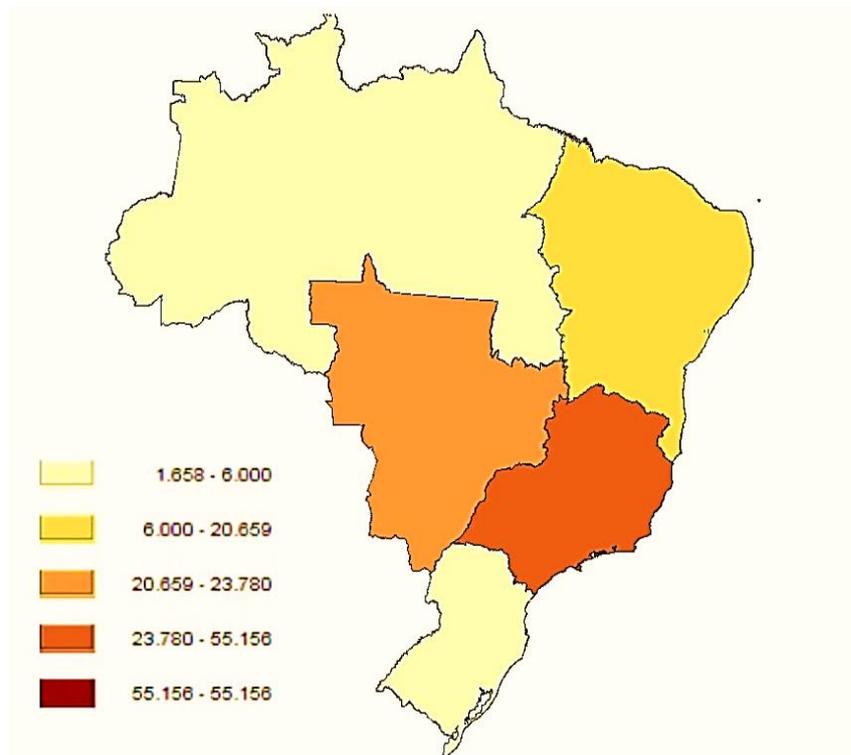
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Quando se relaciona os dados de mortalidade às regiões do país, nota-se que a região onde há maior registro de casos de óbitos é a Sudeste, seguida da região Centro-Oeste, Nordeste, Sul e Norte (Figura 2 e Figura 1). Porém é preciso considerar que o número expressivo de óbitos em regiões consideradas não endêmicas é influenciado pelo êxodo histórico da população proveniente das regiões que possuem a maior prevalência de DC.

Gráfico 2 - Mortalidade por doença de Chagas por regiões do Brasil.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 1 - Mapa de casos de óbitos por doença de Chagas nas regiões do Brasil entre 1996 e 2017.



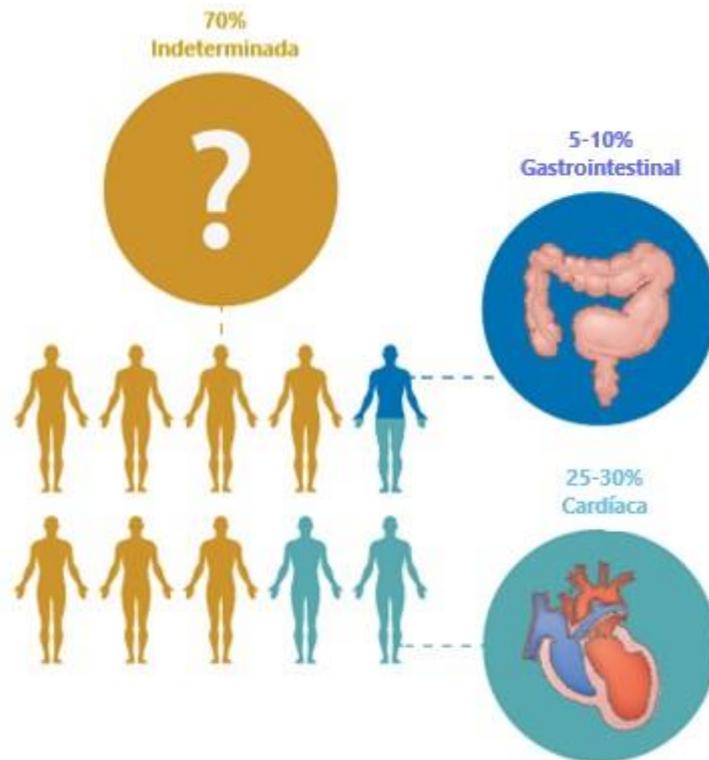
Fonte adaptada: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS CLÍNICOS DA DOENÇA DE CHAGAS

As manifestações clínicas da DC podem acontecer tanto em sua fase aguda quanto na sua fase crônica e apresentam distinções entre características clínicas e critérios de diagnóstico. A fase aguda da DC apresenta um período de incubação de 1 a 2 semanas e sintomatologia variada, podendo se apresentar de forma assintomática ou com sintomas não específicos como febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, anemia, anorexia e diarreia (BENZIGER; DO CARMO; RIBEIRO, 2017). Ainda há casos mais raros onde a presença de sinais de porta de entrada tais como chagoma por inoculação ou sinal de Romana é detectável. A fase aguda pode ocorrer sem que a grande maioria dos casos sejam diagnosticados e aproximadamente 1% dos casos na fase aguda podem cursar em complicações mais graves da doença como miocardite e meningoencefalite. Depois de 8 a 12 semanas após infecção é iniciada a fase crônica da doença e sua apresentação clínica possui um espectro clínico que abrange desde a ausência de comprometimentos orgânicos, característica da forma indeterminada, até lesões de órgãos como o coração, esôfago e cólon, atingindo-os de maneira isolada ou concomitante. De acordo com a figura 2, estima-se que 70% dos pacientes permaneçam na forma indeterminada crônica da DC, 25% a 30% desenvolvam a forma cardíaca, com presença de distúrbios na condução de impulsos elétricos do coração, alterações da função e estrutura cardíaca (por exemplo, presença de aneurismas apicais) e insuficiência cardíaca (IC), e que entre 5% a 10% desenvolvam a forma digestiva, com manifestações gastrointestinais tais como megacólon e megaesôfago (JR; RASSI; MARIN-NETO, 2010; TRACHTENBERG; HARE, 2017; BONNEY et al., 2019).

Figura 2 - Prevalência das formas clínicas de doença de Chagas



Fonte: Bonney et al. Annual Reviews, 2019.

A forma indeterminada da doença de Chagas é a forma clínica mais prevalente e se faz presente entre aqueles indivíduos infectados que chegam à fase crônica da doença sem apresentar alterações e/ou sintomas cardíacos ou digestivos específicos (DIAS et al., 2016). Em exames anatômicos e histopatológicos é possível encontrar focos de lesões inflamatórias microscópicas no tecido cardíaco dos pacientes que manifestam esta forma clínica, apesar de não impactarem estrutural e funcionalmente o órgão e, usualmente, não repercutir em alterações nos resultados dos exames avaliadores da saúde do coração (HASSLOCHER-MORENO et al., 2021a). Os pacientes que desenvolvem a forma indeterminada possuem um prognóstico similar ao da população em geral que possui eletrocardiograma (ECG) normal (MAGUIRE et al., 1987). Enquanto não houver alterações no ECG, não há necessidade de incluir outros exames na avaliação destes pacientes sendo necessário apenas a realização anual deste exame para detectar ao longo do tempo eventual progressão para cardiopatia (HASSLOCHER-MORENO et al. 2021a). Quando se analisa a taxa de progressão da forma indeterminada para outras formas

clínicas, verifica-se que as taxas de progressão podem variar de 0,2% até 10,3% e ter uma taxa média de progressão de 1,9% ao ano (CHADALAWADA et al., 2020).

A forma digestiva é caracterizada por lesões no sistema nervoso periférico do tubo digestivo, por dilatação das estruturas e por distúrbios motores do trato gastrointestinal, podendo ocasionar também aumento das glândulas salivares e da produção de saliva, diminuição da produção de ácido gástrico e alterada capacidade de absorção pelo intestino delgado. As estruturas majoritariamente acometidas são o esôfago e o intestino grosso, manifestando-se como megaesôfago e megacólon de forma separada ou de forma conjunta. Os sintomas mais comuns observados são disfagia e constipação, podendo até se desenvolver de modo incomum e discreto. Como forma de tratamento pode-se variar entre alteração de hábitos alimentares, uso de medicamentos, procedimentos não-invasivos e cirurgia (MATSUDA; MILLER; EVORA, 2009; DIAS et al., 2016).

A forma clínica mais prevalente é a forma cardíaca, também denominada como cardiopatia chagásica crônica (CCC), sendo responsável por uma acentuada morbimortalidade e por um impacto no âmbito social e médico-trabalhista, sendo assim considerada como a mais grave entre todas as formas clínicas da doença. Esta forma clínica tem um espectro amplo de apresentação, tendo como principais características a presença de arritmias cardíacas, tromboembolismo e IC (DIAS et al., 2016; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2021).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA LESÃO CARDÍACA NA DC

A lesão ao tecido cardíaco é marcante na fase crônica da DC e está relacionada com a ação parasitária no miocárdio e a resposta do sistema imunológico ao estímulo inflamatório acionado incessantemente pela presença do parasita. Segundo Bonney et al. (2019) as ações do sistema imune que atacam ou tentam suprimir a atividade do parasita são potencialmente lesivas ao hospedeiro, tornando mais desejável o equilíbrio entre a ação do sistema imune do hospedeiro e a atividade do parasita. Cunha-Neto et al. (2014) consideram que a DC em sua forma crônica progride graças ao resultado da ação conjunta de múltiplos fatores que incidem e alteram o funcionamento do miocárdio, como a intensidade da inflamação, o dano

inflamatório direto, a expressão proteica e a alteração genética no músculo cardíaco induzidas pela inflamação e pela habilidade do tecido miocárdico de resistir ao estresse inflamatório. Segundo Cruz et al. (2017) ao longo do curso da doença o sistema imune é capaz de modular a função cardíaca do indivíduo infectado. Nesse sentido, o TNF- α parece possuir uma função importante na modulação das propriedades elétricas dos cardiomiócitos através do controle da expressão de genes de canais de K⁺ voltagem-dependentes levando a alterações no potencial de ação produzido pelos cardiomiócitos e em alterações importantes na atividade elétrica do coração. É característica marcante da CCC o quadro inflamatório e fibrosante, que determinam arritmias ventriculares complexas associadas a distúrbios de formação e condução do estímulo elétrico, tanto atrioventricular quanto intraventricular, a alta incidência de morte súbita e de eventos tromboembólicos, aneurismas e disfunção ventricular (DIAS et al., 2016; ROJAS et al., 2018). A miocardite desenvolvida na forma cardíaca da DC leva à morte de cardiomiócitos e a sua substituição por tecido fibroso, alterando a condução de impulsos elétricos através do coração e gerando perda na sua capacidade de bombeamento (ROCHA; NUNES; RIBEIRO, 2009). Os estudos sugerem que os processos patológicos mais importantes no desenvolvimento de disfunção cardíaca na DC são a morte de células, a fibrose e a inflamação. A ação de células inflamatórias afeta os cardiomiócitos, as células do sistema condutor de impulsos elétricos e também as fibras e neurônios do sistema nervoso simpático ligado ao funcionamento do coração. A fibrose tende a gerar um acúmulo de colágeno ao redor das fibras cardíacas e do sistema de condução. A destruição e substituição das fibras cardíacas por material fibrótico são os elementos que levarão às mudanças estruturais e funcionais no coração responsáveis pelo surgimento tanto de arritmias como de disfunção do ventrículo esquerdo, podendo levar à IC (MARIN-NETO et al., 2007; RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2009; SANTOS; FALCÃO, 2020).

2.3 CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

O ECG é o exame de base para classificação da CCC. Nesse exame, são identificadas alterações características da DC que podem indicar graus variáveis de comprometimento do miocárdio, mesmo na ausência de sintomas. A IC, o tromboembolismo, as arritmias ventriculares severas e a fibrilação atrial aumentam o risco de morte súbita. Estas manifestações

cardíacas podem ocorrer de forma concomitante à presença de megaesôfago e megacólon, configurando a forma mista ou cardiodigestiva (DIAS et al., 2016; VELASCO; MORILLO, 2020).

As arritmias ventriculares e supraventriculares na CCC são muito frequentes podendo causar palpitações, síncope e até mesmo levar à morte súbita. Os principais exames cardiológicos para detectar as arritmias na CCC são o Holter e o teste de esforço (TE), em função de sua maior sensibilidade (DIAS et al., 2016). Por outro lado, o estudo eletrofisiológico intracardíaco se constitui como padrão ouro na avaliação do risco e indicação de colocação de dispositivos antiarrítmicos. O tratamento das arritmias cardíacas foca no controle dos sintomas e na prevenção de morte súbita pelo uso de drogas antiarrítmicas principalmente, sendo que outras medidas como implantação de dispositivos de estimulação cardíaca artificial podem ser utilizadas, conforme a estratificação de risco (STEIN et al., 2018).

A síndrome tromboembólica está relacionada à ocorrência de eventos sistêmicos e pulmonares muito comuns na CCC que podem ser favorecidos por fatores como estase venosa, redução do débito cardíaco e trombose mural intracardíaca. Uma forma grave de tromboembolismo se dá no sistema nervoso central, levando a risco aumentado de acidente vascular encefálico, o que contribui significativamente para a morbimortalidade relacionada à doença (DIAS et al., 2016). O tratamento consiste no uso de anticoagulantes orais, tanto para prevenção primária como secundária. De acordo com Mendes et al (2020b) a CCC apresenta maior frequência de eventos tromboembólicos que cardiopatias de outras etiologias, possuindo assim um alto potencial emboligênico. Inclusive os pacientes com DC que desenvolvem a síndrome tromboembólica apresentam frequência maior de acidente vascular encefálico, mesmo sem fatores de risco vasculares, do que pacientes sem DC.

Outra complicação grave da CCC é o desenvolvimento de IC devido à destruição lenta e constante dos cardiomiócitos, subsequente redução progressiva da função cardíaca e apresentação de sintomas como fadiga e edema (NADRUZ et al., 2018). A estratégia de tratamento é voltada para redução de sintomas, retardamento do aumento da disfunção ventricular e prolongamento da sobrevida através da mudança dos hábitos de vida, uso de medicamentos e até transplante cardíaco em casos avançados e refratários (DIAS et al., 2016).

Estudos que compararam prognóstico de IC por DC demonstraram maior mortalidade quando comparadas à IC de outras etiologias, como cardiomiopatia hipertensiva e idiopática (FREITAS et al., 2005). Em 2001, American College of Cardiology e a American Heart

Association (2001), entendendo a necessidade de atualizar os protocolos de avaliação e tratamento de pacientes com IC, lançaram uma diretriz para classificação da cardiopatia que enfatizasse a evolução e a progressão da IC através da identificação de quatro estágios estruturados da seguinte maneira:

- A – Presença de condições clínicas de risco para cardiopatia, sem lesão estrutural (ex. hipertensão arterial sistêmica ou diabetes mellitus), que já devem iniciar tratamento a fim de evitar doença estrutural cardíaca;
- B – Presença de doença estrutural cardíaca assintomática;
- C – IC presente ou prévia, controlada com tratamento;
- D – IC refratária.

A forma cardíaca da DC abrange um espectro clínico multivariado de alterações cardíacas e sintomas que confere relevante heterogeneidade aos pacientes acometidos com esta forma clínica da doença. Entendendo este fenômeno e identificando a necessidade de criação de um instrumento de classificação dos subgrupos de pacientes com a forma clínica da DC, Xavier et al. (2005) avaliaram a utilidade da aplicação da classificação de IC da American Heart Association/ American College of Cardiology (2001) na população com DC e desenvolveram um método de classificação diretamente voltado ao subgrupos heterogêneos de pacientes com a forma cardíaca da DC de acordo com parâmetros cardiológicos obtidos em testes clínicos não invasivos comumente realizados nos ambulatórios de tratamento de DC. O estudo utilizou uma coorte de 1053 pacientes com diagnóstico de DC acompanhados no Ambulatório do INI-Fiocruz ao longo de mais de 10 anos. O protocolo de avaliação aplicado na admissão consistiu de exame clínico completo, ECG 12 derivações, Raio-X de tórax e ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler. Foram estudadas as curvas de sobrevida estratificadas por subgrupos (representados pelos estágios da classificação de IC). A partir destas análises os pesquisadores conseguiram classificar os grupos de acordo com as alterações encontradas nos exames utilizados, construindo a seguinte forma de classificação:

- Estágio A: Eletrocardiograma alterado e Ecocardiograma normal;
- Estágio B: Ecocardiograma alterado com ausência de IC;
 - B1: Ecocardiograma alterado com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 45\%$

- B2: Ecocardiograma alterado com FEVE <45%

- Estágio C: IC compensada;
- Estágio D: IC refratária.

A identificação de fatores preditores de risco de morte e o conhecimento de seus impactos na sobrevivência dos pacientes com DC se apresentam como questões relevantes no manejo clínico da doença e na elaboração de condutas capazes de melhorar as condições clínicas e prolongar o tempo de vida dos pacientes com CCC (NUNES et al., 2008).

2.4 TESTE DE ESFORÇO

O TE é um exame que reproduz as respostas do organismo ao esforço de forma relativamente simples, não invasiva, facilmente avaliável e pode ser utilizado em uma variedade de situações clínicas, proporcionando informações valiosas para o manejo das condições dos pacientes e permitindo também analisar parâmetros fisiológicos de uma forma que testes realizados durante o repouso não são capazes. Alguns tipos de TE fornecem informações básicas, dispensam tecnologias sofisticadas e são simples de se realizar, enquanto outros podem fornecer informações mais detalhadas a respeito das respostas fisiológicas, necessitando também tecnologia mais sofisticada. A escolha da modalidade deverá estar baseada na questão clínica a ser respondida e na disponibilidade dos equipamentos e instalações (WEISMAN; ZEBALLOS, 2002). O exercício dinâmico é o mais utilizado no TE por causa da forma como os sistemas fisiológicos respondem à sua realização, pela acurácia adequada na medida da carga de trabalho e na medida da resposta fisiológica, assim como pela facilitação da graduação e controle do esforço físico a ser realizado. No TE podem ser utilizados diferentes modalidades de exercício como caminhada e/ou corrida, subir escadas, ladeiras e exercícios com os membros superiores. Entretanto, os mais utilizados são os exercícios em esteira e em bicicleta ergométrica. A bicicleta ergométrica é um equipamento que implica em menos custos, menor necessidade de espaço e produz menos ruído durante a realização do teste. Porém, os pacientes são normalmente mais familiarizados com a caminhada do que com a pedalada, implicando em melhor adaptação à esteira ergométrica e facilidade maior de alcançar o esforço máximo. Sendo

assim, cada equipamento e modalidade de exercício possui elementos que os favorecem ou desfavorecem (FROELICHER; MYERS, 2007).

Um dos mais importantes preditores de sobrevivência é a capacidade máxima de realizar esforços físicos, com uma série de estudos demonstrando a utilidade desse parâmetro como fator prognóstico (CAHALIN et al., 2013; COLE; LAUER, 1999; KETEYIAN et al., 2016; KORPELAINEN et al., 2016; MORA et al., 2003; MYERS et al., 2002, 2008; RITT et al., 2012; TANG et al., 2017). Quanto mais tempo e mais intensamente um indivíduo puder se exercitar durante um TE, menor a probabilidade de morrer precocemente devido a alguma doença cardiovascular ou por outras causas (FLETCHER et al., 2013). O esforço máximo pode ser expresso através do equivalente metabólico (MET) ou do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máximo), sendo o MET máximo um parâmetro derivado do valor do VO_2 máximo ($1 \text{ MET} = 3,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}O_2$) (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE et al., 2018). O método utilizado como referência para determinar o VO_2 máximo é a análise da troca de gases (O_2 consumido e CO_2 produzido) durante o esforço (WEBER et al., 1982). Porém, foram desenvolvidas fórmulas matemáticas que possibilitassem estimar o VO_2 de forma indireta de acordo com parâmetros obtidos durante a realização do TE, como o tempo de exercício, a velocidade e o grau de inclinação da esteira (BRUCE; KUSUMI; HOSMER, 1973; WICKS; OLDRIDGE, 2016). A análise de gases pode ser diretamente medida durante a realização de um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) e apesar de ser considerado um meio mais sofisticado para acessar a capacidade funcional, o TECP exige todo um conjunto de equipamentos que encarecem e, em algumas situações, inviabilizam sua utilização em alguns tipos de instalações clínicas. Além do mais, alguns pacientes podem não se adaptar adequadamente ao uso do aparato bucal necessário à realização da medida da troca gasosa, prejudicando a medida dos parâmetros do teste. No entanto, o TE convencional é um método mais acessível, relativamente mais barato e, portanto, mais factível de ser utilizado na prática clínica do que o TECP. Com a realização do TE é possível obter informações sobre as respostas clínicas, hemodinâmicas e eletrocardiográficas ao exercício, permitindo detectar distúrbios eletrocardiográficos e hemodinâmicos e de avaliar a capacidade funcional dos pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2015).

As respostas do TE podem ser avaliadas principalmente através do comportamento de variáveis como VO_2 e MET, frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e presença de arritmias. A medida de referência para avaliar o nível de aptidão aeróbica é o VO_2 máximo, que

reflete a capacidade máxima de captar oxigênio, transportar e utilizar O_2 no esforço máximo. A utilização do oxigênio pelo corpo tem um limite dependente do nível de aptidão física do indivíduo, sendo o VO_2 determinado pelo débito cardíaco e pela diferença arteriovenosa de O_2 . Portanto, o VO_2 máximo depende do transporte de O_2 através da circulação sanguínea até os músculos em atividade, de como estes músculos conseguem extrair o oxigênio da circulação e utilizá-los nos processos celulares de síntese de energia (POOLE; RICHARDSON, 1997; ELLESTAD, 2003). Outra medida importante é o MET que é usado para expressar a demanda por oxigênio durante o TE. Uma unidade de MET equivale à taxa metabólica de repouso (aproximadamente $3,5\text{ml de }O_2.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), sendo o valor do MET alcançado no TE um múltiplo do valor basal do MET (JETTÉ; SIDNEY; BLÜMCHEN, 1990; FROELICHER; MYERS, 2007). Pode-se considerar ao menos 10 METs como um valor que a maioria das pessoas saudáveis deveriam alcançar em um TE, sendo que o alcance de 12 METs é considerado bom e 13,5 é considerado um nível excelente (EVANS; WHITE, 2009). O aumento de uma unidade de MET está associado a uma redução do risco de morte por causas cardiovasculares (MORA et al., 2003). Em estudo clássico conduzido por Myers et al. (2002), 6213 homens encaminhados para a realização do TE por razões clínicas foram acompanhados por um período médio de 11 anos. Os autores observaram risco de morte aumentado nos indivíduos com menor capacidade funcional, sendo esta variável considerada uma forte preditora independente do risco de morte.

A FC é um importante indicador da magnitude do esforço. O funcionamento do coração e a sua capacidade de bombear sangue é um importante fator limitante da capacidade de realizar trabalho físico. Em esforço incremental, a FC normalmente aumenta gradual e linearmente conforme a intensidade do esforço até atingir o seu pico no momento do esforço máximo. A FC é dependente de fatores como idade, sexo, nível de aptidão, presença de doença cardiovascular, tipo de exercício e nível de esforço alcançado. A rapidez com a qual a FC retorna aos níveis anteriores à realização do esforço tem associação com o nível de aptidão física do indivíduo, sendo mais rápida a recuperação em indivíduos com maior nível de aptidão e o comportamento anormal da recuperação está associado com risco aumentado de mortalidade (EVANS et al., 2001; EVANS; WHITE, 2009). O déficit cronotrópico é um importante parâmetro relacionado à FC, conceituado como uma resposta atenuada da FC à realização de algum tipo de exercício, que pode apontar prejuízo da função miocárdica e pode ser um fator preditor de doença arterial coronariana, sendo que quanto menor a variação da frequência cardíaca, maior a taxa de mortalidade (LAUER et al., 1996, 1999; ELLESTAD, 2003). Cole e Lauer (1999) investigaram

o comportamento da FC de recuperação após a fase de esforço do TE em 2428 adultos sem história de doenças cardiovasculares e sua relação com a mortalidade em um período de seis anos. Um total de 213 ocorreram ao longo do período de acompanhamento, sendo que destes 56% apresentaram uma redução anormal da FC durante a fase de recuperação. Os investigadores notaram que os pacientes que apresentavam um decréscimo nos batimentos cardíacos inferior a 12 batimentos por minuto durante a fase de recuperação do teste possuíam idade mais avançada, FC de repouso mais elevada e maior frequência de comorbidades como hipertensão e diabetes. Os pacientes com valores anormais da FC de repouso também tiveram menor capacidade de elevar a FC durante o esforço, assim como também apresentaram uma capacidade menor de alcançar 80% ou mais da FC predita do que aqueles pacientes que possuíam valores normais de recuperação da FC. Aparentemente a incapacidade de reduzir adequadamente a FC esteve associada com uma menor capacidade funcional avaliada pela quantidade de METs atingido durante o TE. Sendo assim, valores baixos e anormais de redução da FC durante a fase de recuperação podem ser encarados como um indicador de desregulação do controle autonômico, com redução da atividade parassimpática, sendo um importante e independente preditor de risco de morte em diversos grupos de indivíduos.

A observação da variação da PA durante o esforço também é um importante parâmetro a ser considerado pois avalia a segurança durante a atividade e provê informação sobre a capacidade inotrópica e a resistência periférica dos vasos sanguíneos, podendo também acrescentar informação na predição de hipertensão arterial futura. Deve ser aferida em todas as fases do teste e a cada nível de esforço alcançado (ELLESTAD, 2003; LAUKKANEN; KURL, 2012). Em indivíduos com respostas normais ao esforço, a PA sistólica é um parâmetro que aumenta em conformidade com o aumento da intensidade do esforço realizado até atingir o valor máximo no momento do pico de esforço, retornando aos valores de repouso quando do término do teste. Por outro lado, o comportamento da PA diastólica se dá de forma diferente na medida em que se mantém estável ou apresenta uma pequena redução durante o esforço. O comportamento anormal da PA, seja o seu aumento excessivo ou ocorrência de queda durante o esforço, possui relevante valor clínico e prognóstico (EVANS; WHITE, 2009). A queda da PA sistólica durante o aumento da intensidade do esforço durante o teste incremental máximo é critério para interrupção do teste, podendo ser indicativo de disfunção cardíaca (WASSERMAN, 2012). Utilizando as medidas de FC e da PA sistólica pode-se medir o duplo produto que é considerado como a quantidade de trabalho cardíaco executado durante o esforço e parâmetro avaliador da função ventricular. Seu valor normal ao fim do teste deve atingir ao

menos 25.000, sendo um parâmetro com boa correlação com fluxo sanguíneo coronariano e ausência de isquemia (FORNITANO; GODOY, 2006; EVANS; WHITE, 2009).

O TE também pode ser utilizado como um modo não invasivo de avaliar a presença de arritmias cardíacas induzidas pelo esforço. Podem se apresentar como batimentos ventriculares ou atriais prematuros, mono ou multifocais, isolados ou em conjunto e de forma frequente ou não. (EVANS; WHITE, 2009). As informações sobre arritmias provenientes do TE podem complementar as informações obtidas através do monitoramento ambulatorial e através do teste eletrofisiológico. As arritmias podem acontecer em conjuntos ou separadas tanto durante a fase de esforço quanto durante a fase de recuperação do teste (FROELICHER; MYERS, 2007; MORISE, 2011).

Em estudo incluindo mais de 3 mil indivíduos, Korpelainen et al. (2016) encontraram associação significativa entre diversas variáveis do TE como capacidade funcional, FC máxima, PA sistólica de repouso, FC de reserva e alteração no segmento ST com mortalidade geral e por doenças cardiovasculares em indivíduos com diabetes mellitus, hipertensão arterial, doença arterial coronariana, histórico de infarto do miocárdio e IC. As respostas clínicas e hemodinâmicas das variáveis avaliadas durante o TE refletem a condição clínica do paciente naquele momento e possibilitam a interpretação do avanço da doença e o seu prognóstico, sendo úteis para planejar o tratamento da doença (TABET et al., 2013). Apesar do valor prognóstico das variáveis do TE ser muito estudado em populações com doenças cardiovasculares não relacionadas à DC, principalmente de etiologia isquêmica, pouco se sabe sobre os resultados destes testes em indivíduos com DC, sendo necessários mais estudos nessa área.

2.4.1 TESTE DE ESFORÇO NA DOENÇA DE CHAGAS

Um dos principais motivos para a realização de TE em pacientes com DC é a avaliação da capacidade funcional e da gravidade de cardiopatia através da tolerância ao esforço, da resposta da pressão arterial, das alterações eletrocardiográficas e da presença de arritmias. Com

os resultados do TE também é possível indicar tratamentos e avaliar o sucesso das intervenções, assim como entender de que forma o comprometimento cardíaco pode afetar negativamente as adaptações fisiológicas ao exercício nesta população (PEREIRA et al., 1984; ZICKER et al., 1990; CRUDO et al., 2012; COSTA et al., 2020).

Entretanto, apesar dos potenciais benefícios do TE na avaliação dos parâmetros clínicos e funcionais na DC, a utilização do TE em pacientes com DC foi pouco estudada na literatura, com os poucos trabalhos realizados até o momento apresentando resultados conflitantes. Costa et al. (2020) realizaram revisão sistemática com o intuito de explorar a aplicabilidade, os aspectos gerais, o valor prognóstico e os desafios colocados em relação à utilização dos testes de exercício em pacientes com CCC. Foram incluídos 25 artigos na revisão, majoritariamente utilizando o TECP como meio de avaliar a capacidade funcional dos pacientes com CCC. Foram incluídos também poucos estudos utilizando TE com foco no VO_2 como parâmetro avaliado, correlacionando-o com outras variáveis clínicas e funcionais com o intuito de encontrar fatores preditores da capacidade funcional nesta população e identificar também como os parâmetros correlacionados podem apontar a existência e o grau de acometimento do tecido cardíaco. Os resultados apontam que o VO_2 máximo é uma variável que possui correlação com diversas outras variáveis demográficas, clínicas e ecocardiográficas e possui associação significativa com a mortalidade de pacientes com CCC, em que valores diminuídos de VO_2 máximo resultaram em um risco elevado de morte em pacientes com CCC.

Em outra revisão sistemática, Costa et al. (2018a) compararam a capacidade funcional entre indivíduos saudáveis e pacientes com diferentes formas da DC. Os resultados indicam que o valor do VO_2 pico de pacientes com DC sem doença cardíaca aparente é semelhante ao de indivíduos saudáveis e que pacientes com CCC podem apresentar uma relevante redução na capacidade funcional em comparação a indivíduos saudáveis, mesmo sem alterações da função sistólica. Os resultados sugerem que o TE se mostra recomendável como parâmetro de avaliação clínica em pacientes com a forma clínica indeterminada crônica da DC uma vez que esses pacientes podem apresentar arritmias, esforço induzidas e durante a fase de recuperação do TE, que possuem importante valor prognóstico uma vez que alterações na condução de estímulo elétrico podem afetar negativamente a capacidade funcional do paciente. Por fim, os autores consideram que pacientes com DC sem doença cardíaca aparente apresentam capacidade funcional similar à da população saudável. Porém, quando do início das alterações

associadas a forma cardíaca da DC, a capacidade funcional se apresenta significativamente inferior em comparação com uma população saudável.

Outro estudo realizado por Costa et al. (2017) com objetivo de elaborar uma equação de predição do VO_2 máximo a partir de resultado do teste de caminhada de 6 minutos e de variáveis clínicas dos pacientes com CCC comparou os valores preditos pela equação encontrada com os resultados de VO_2 obtidos através de realização do TE, tendo sido observada significativa correlação entre os valores de VO_2 máximo obtido pelos dois métodos estudados. Lima et al. (2010) também utilizou o VO_2 obtido por meio de TE em pacientes com CCC para investigar a associação entre esta variável com parâmetros ecocardiográficos e demonstrou que a função diastólica é um parâmetro ecocardiográfico que se correlaciona com a capacidade funcional de pacientes com CCC. Neste trabalho, a capacidade funcional acessada pelo VO_2 pico durante o TE se mostrou relacionada às pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. Adicionalmente, Costa et al (2018b) verificaram o valor prognóstico do VO_2 pico obtido através do TE em pacientes com CCC e seus resultados sugerem que o valor do VO_2 pico foi significativamente inferior entre os pacientes que não sobreviveram em relação aos que sobreviveram, assim como um preditor independente de morte cardiovascular.

A avaliação através do TE também é recomendada previamente ao início de um programa de exercícios físicos individualizados ou para a realização de reabilitação cardíaca em pacientes com CCC. O comportamento dos parâmetros eletrocardiográficos, pressóricos e metabólicos obtidos através do TE contribuem na prescrição segura do treinamento dos pacientes engajados em programas de reabilitação cardíaca e permitem também que se avalie a eficácia da referida intervenção e, conseqüentemente, a melhora do quadro clínico dos pacientes (MENDES et al., 2016; MEDIANO et al., 2016; MENDES et al., 2020a).

Déficit cronotrópico pode ocorrer na DC como decorrência da denervação e dos danos ao sistema condutor de impulsos elétricos do coração, característicos do processo fisiopatogênico da doença, estando relacionado a diminuição da capacidade funcional (GALLO et al., 1975; ROCHA et al., 2006). Rocha et al (2005) verificaram que pacientes com DC apresentavam um pior índice cronotrópico quando comparados a indivíduos controles sem a DC. O déficit cronotrópico pode ser comum na fase crônica da DC e tem sido associado à disfunção autonômica vagal, conforme sugerem os resultados do referido estudo. A FC de recuperação é outro parâmetro que tem se mostrado associado com capacidade funcional reduzida e prognóstico ruim em indivíduos sem e com doença cardíaca, também podendo ser

um útil parâmetro para avaliação da integridade do sistema nervoso autônomo de pacientes com DC, assim como estar associada a redução da capacidade funcional nesta população (ALENCAR et al., 2014).

O TE também permite identificar e avaliar a presença de arritmias. O processo inflamatório e fibrose deflagrado pela presença e ação do parasita gera distúrbios importantes no ritmo cardíaco dos pacientes com DC devido a mudanças na característica e excitabilidade do músculo cardíaco, levando à ocorrência de arritmias. A ocorrência de arritmias é bem característica da CCC e podem surgir durante o exercício. O TE pode ser útil ao registrar alterações no ECG em pacientes com doença cardíaca na medida que o exercício realizado induz o surgimento de arritmias durante o esforço ou até torna mais pronunciada as que já estavam presentes durante o repouso (HIRSCHHAUT; APARICIO, 1978; PEDROSA et al., 2011). Crudo et al. (2012) estudaram pacientes com DC assintomáticos e sem cardiopatia aparente durante um TE para comparar os dados clínicos, hemodinâmicos e eletrocardiográficos apresentados por estes pacientes durante o TE com os de indivíduos que apresentavam características clínicas similares, porém sorologia negativa para DC. Os autores encontraram uma alta prevalência de sinais de alteração da função autonômica que denotam a presença de mecanismos eletrofisiológicos desencadeadores de taquiarritmias ventriculares complexas e sustentadas, demonstrando a possibilidade de o TE ser um método útil para identificar os pacientes com DC que possuem maior risco de sofrer morte súbita causada por arritmias. Costa et al. (2015) também verificaram a presença de arritmias induzidas pelo esforço em pacientes com CCC e os resultados demonstraram a presença significativa de arritmias tanto durante a fase de esforço quanto na fase de recuperação do TE. Estes achados demonstram como o TE pode ser útil na identificação de arritmias e alterações eletrocardiográficas sugestivas de danos ao sistema de condução cardíaco. Em outro estudo, Viotti et al (2005) se propuseram a investigar se o TE tem valor prognóstico para progressão da DC na fase crônica, tendo incluído 843 pacientes no estudo. Os achados dos autores sugerem que as arritmias ventriculares complexas visualizadas durante o TE têm valor prognóstico para a progressão da DC crônica, demonstrando que estas manifestações eletrocardiográficas são importantes marcadores clínicos da evolução lenta e contínua da miocardite na DC e que a detecção precoce da disfunção ventricular é relevante para o manejo apropriado desses pacientes.

Respostas hemodinâmicas ao esforço em pacientes com DC também podem ser avaliadas através da realização do TE. Zicker et al (1990) utilizaram o TE para investigar a

associação entre DC e a resposta cardiovascular ao exercício em um grupo de trabalhadores com e sem DC. A PA foi medida durante as fases de repouso, esforço e recuperação e não foram encontradas diferenças significativas no comportamento da PA entre os grupos estudados. Os autores apontaram a existência de resultados conflitantes no que tange às respostas da PA obtidas através de TEs realizados por pacientes com DC quando comparados a indivíduos sem DC em condições clínicas semelhantes, com estudos encontrando distinções nas respostas ou apontando que não há diferenças significativas. Os autores ressaltam também a possível influência das distinções metodológicas dos estudos nos resultados encontrados entre os trabalhos publicados. Em estudo que comparou as variações da resposta da FC, PA e duplo produto de pacientes com IC de etiologia chagásica em relação a pacientes sadios que realizaram um TECP, Yasbek Júnior et al. (1993) mostraram que o grupo de indivíduos saudáveis apresentou uma capacidade inotrópica preservada com maior elevação da PA durante o exercício, enquanto pacientes com IC de etiologia chagásica apresentaram aumentos significativamente inferiores da PA e resposta inotrópica prejudicada. Os autores consideraram que o baixo inotropismo reflete o comprometimento da capacidade funcional do miocárdio e a diminuição no débito cardíaco dos pacientes com IC de etiologia chagásica.

JUSTIFICATIVA

A identificação de fatores capazes de predizer o risco de morte é relevante no manejo da doença e na produção de condutas capazes de prolongar o tempo de vida do paciente (NUNES et al., 2008). Apesar de o TE ser uma ferramenta importante na avaliação e identificação de risco em pacientes de outras populações e em populações com doenças cardiovasculares, estudos que identifiquem variáveis deste exame como avaliação clínica e prognóstica em pacientes com DC ainda são escassos. Dessa forma, torna-se importante investigar quais variáveis do TE podem estar mais associadas a desfechos clínicos nessa população, o que poderá servir para a elaboração de estratégias de intervenção e cuidado específicas para essa população.

4 OBJETIVO GERAL

Investigar a associação entre as variáveis obtidas através da realização de TE com morte por todas as causas em uma coorte de pacientes com DC crônica.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar as características clínicas dos pacientes com DC encaminhados para realização de TE
- Caracterizar as respostas clínicas, hemodinâmicas e eletrocardiográficas ao TE em pacientes com DC

5 MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional longitudinal retrospectivo incluindo pacientes com DC acompanhados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (INI/Fiocruz) e que realizaram TE entre 1989 e 2000. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI/Fiocruz CAAE: 27576620.0.0000.5262 no dia 6 de fevereiro de 2020 (ANEXO A).

5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos pacientes com DC, confirmado por sorologia positiva em dois métodos distintos simultâneos (ELISA e imunofluorescência indireta), acompanhados no ambulatório do INI/Fiocruz e que realizaram TE durante o período de 1989 a 2000. Foram excluídos aqueles que não realizaram pelo menos uma consulta médica após o TE, aqueles com contraindicação clínica para realizar o TE e aqueles que não completaram o TE por qualquer motivo.

5.2 DESFECHOS

O desfecho primário considerado no presente trabalho foi mortalidade por todas as causas. Os dados de mortalidade foram obtidos por meio de informações obtidas no banco de dados do Laboratório de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas e do sistema eletrônico de prontuários clínicos do INI/Fiocruz através de pesquisa nos laudos, evoluções clínicas e documentos digitalizados anexados aos prontuários dos pacientes. Nos casos que as

informações pertinentes ao estudo não estavam disponíveis nas fontes mencionadas, a equipe utilizou os contatos telefônicos disponíveis para contatar pessoalmente o paciente ou familiares. O banco de dados de mortalidade da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro também foi utilizado, assim como o Banco de Nascimento e Óbito da Corregedoria Geral de Justiça do Rio de Janeiro e a Consulta Pública de situação cadastral do CPF no sítio eletrônico da Receita Federal.

5.3 VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO

As variáveis de exposição foram obtidas durante a realização do TE. Pacientes com qualquer tipo de limitação para caminhada (por exemplo, dor osteoarticular) foram aconselhados a realizar o teste no cicloergômetro. Os protocolos de TE utilizados durante os testes da esteira foram Bruce, Naughton e Astrand, enquanto os protocolos TE utilizados durante os testes de cicloergômetro foram Bruce, Ramp e Jones. A escolha do protocolo de TE levou em consideração a condição clínica e funcional de cada paciente, a fim de alcançar o esforço máximo de exercício em um período entre 8 e 12 minutos. Durante todos os testes os pacientes foram monitorizados com eletrocardiograma, e seus achados foram classificados em anormalidades do segmento ST, extra-sístoles supraventriculares (ESSV), taquicardia supraventricular (TSV), extra-sístoles ventriculares (EV) e taquicardia ventricular (TV) (BLACKBURN et al., 1960; PRINEAS; CROW; ZHANG, 2010). As principais variáveis obtidas no teste de esforço que foram investigadas como potenciais preditoras de mortalidade foram:

- Frequência cardíaca basal - quantidade de batimentos cardíacos por minuto antes de iniciar o teste. Expresso em bpm.
- Frequência cardíaca máxima alcançada – quantia máxima de batimentos cardíacos por minuto durante a fase de esforço do teste. Expresso em bpm.

- Frequência cardíaca de recuperação – quantidade de batimentos cardíacos por minuto do indivíduo entre o fim da fase de esforço do teste e o primeiro minuto da fase de recuperação do teste. Expresso em bpm.
- Déficit cronotrópico – déficit da frequência cardíaca no momento do pico do esforço em relação ao estimado para idade e sexo. Expresso em percentual (%).
- Pressão arterial sistólica basal – medida da pressão arterial sistólica antes de iniciar o teste. Expresso em mmHg.
- Pressão arterial diastólica basal – medida da pressão arterial diastólica antes de iniciar o teste. Expresso em mmHg.
- Pressão arterial sistólica no momento do pico do esforço - medida da pressão arterial sistólica no momento em que o indivíduo atinge o auge do esforço realizado no teste. Expresso em mmHg.
- Pressão arterial diastólica no momento do pico do esforço – medida da pressão arterial diastólica no momento em que o indivíduo atinge o auge do esforço realizado no teste. Expresso em mmHg.
- Equivalente metabólico (MET) máximo atingido – valor múltiplo da taxa metabólica basal. O valor de um MET corresponde à energia necessária para manter-se em repouso.
- Déficit Aeróbio Funcional (FAI) – déficit de capacidade aeróbia medida em relação à capacidade aeróbia prevista para a faixa etária e sexo do indivíduo. Expressa em percentual (%).
- Aptidão cardiorrespiratória – categorização do desempenho relacionado ao esforço realizado durante o teste de esforço, de acordo com a American Heart Association (AHA).
- Consumo de oxigênio estimado no momento do pico do esforço – estimativa indireta do volume de oxigênio consumido durante o pico de esforço, levando em consideração parâmetros de idade e sexo. Expresso em $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.
- Arritmias em repouso – presença de alterações no ritmo elétrico normal do coração antes do início do teste de esforço. A presença ou ausência de arritmias no momento anterior ao início do teste é parâmetro relevante no estabelecimento de comparação com a fase de pico de esforço e fase de recuperação, sendo possível surgimento ou agravamento de arritmias induzidas pelo esforço nestas

fases do teste. Classificado como presença ou ausência de arritmias supraventriculares e ventriculares.

- Arritmias no pico do esforço - presença de alterações no ritmo elétrico normal do coração no momento em que o indivíduo atinge o auge do esforço realizado no teste de esforço. O esforço empregado nesta fase do teste é indutor ou agravante de arritmias. Classificado como presença ou ausência de arritmias supraventriculares e ventriculares.
- Arritmias na recuperação do esforço - presença de alterações no ritmo elétrico do coração durante 5 minutos de recuperação do teste de esforço. Algumas arritmias podem ser desencadeadas durante a fase de recuperação, com importante valor prognóstico. Classificado como presença ou ausência de arritmias supraventriculares e ventriculares.

5.4 COVARIÁVEIS

As principais covariáveis obtidas a partir de prontuários médicos na época do TE compreenderam idade, sexo, cor de pele e presença de alterações cardíacas associada a DC. Informações sobre a FEVE nos 6 meses antes ou depois do TE também foram obtidas. A FEVE foi medida através de ecocardiograma trans torácico utilizando o método Teicholz por um único avaliador treinado.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

A análise descritiva consistiu na determinação de medianas e intervalos interquartílicos (25-75%) para as variáveis contínuas e por meio de frequências e percentuais para as variáveis categóricas. Foram utilizados os testes de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparar os valores das variáveis contínuas pelos grupos estratificados e teste de qui-quadrado para comparar as frequências relativas das variáveis categóricas pelos grupos estratificados.

A incidência acumulada (expressa pelo número de pacientes que apresentaram o desfecho dividido pelo número total de pacientes durante o seguimento) e a taxa de incidência (expressa como o número de pacientes que apresentaram o desfecho dividido pelo tempo de exposição de cada indivíduo) foram descritas na análise de incidência. O tempo de acompanhamento foi medido a partir do momento da realização do teste de esforço até a ocorrência de evento (morte) ou perda de acompanhamento (censura). Foram consideradas todas as informações coletadas desde período inicial de acompanhamento até o dia 31/10/2020, ponto no qual os participantes foram censurados para a análise.

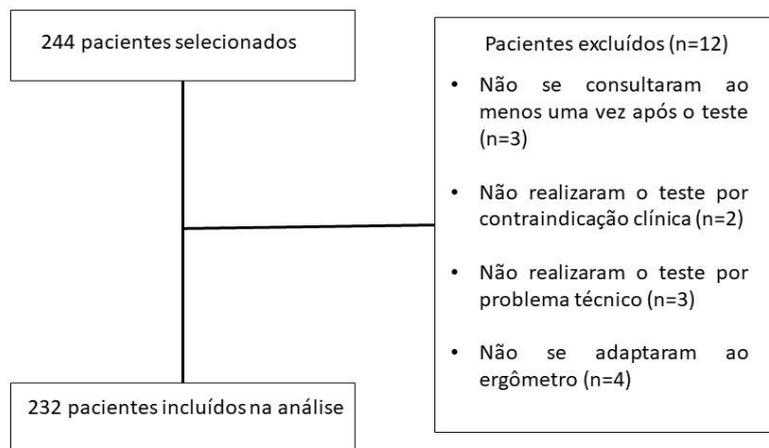
Foram utilizados modelos de riscos proporcionais de Cox para estimar as razões de risco e intervalos de confiança (IC) de 95% para a associação entre variáveis do TE e óbito. Os modelos foram analisados sem ajustes, bem como ajustados para potenciais variáveis de confundimento, incluindo idade, sexo, cor de pele, presença de forma cardíaca e FEVE. Foram realizados testes residuais de Schoenfeld para avaliação de premissas de risco proporcional. Análises de sensibilidade, incluindo o tipo de ergômetro (esteira ou cicloergômetro) como covariável também foram realizadas. A curva ROC (Receive Operator Characteristics) foi utilizada para determinar os pontos de corte ideais para as variáveis contínuas estatisticamente associadas à morte no modelo de Cox ajustado, com pontos de corte ideais sendo determinados pelo Índice de Youden. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram construídas e comparadas usando o teste Log-Rank para os pontos de corte determinados. A análise dos dados foi realizada utilizando o software estatístico Stata 13.0 (CollegeStation, TX: StataCorp LP) com nível de significância de $p \leq 0,05$ para todas as análises.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo permitiram a elaboração de artigo científico cujo objetivo foi investigar a associação entre as variáveis do TE e a mortalidade em pacientes com DC crônica (Apêndice A).

Dos 244 pacientes elegíveis, 12 foram excluídos seguindo os critérios de exclusão pré-definidos, restando uma amostra final de 232 pacientes (Figura 3).

Figura 3. Fluxograma de pacientes incluídos no estudo.



As características da amostra do estudo são retratadas na Tabela 1, global e estratificada pelo estado de sobrevivência. A idade mediana foi de 46,0 anos. Houve uma distribuição equilibrada do sexo (50% de mulheres). Brancos (44,4%) e pardos (44,0%) foram as raças mais comuns. A maioria dos pacientes (68,3%) apresentava manifestações cardíacas de DC. A mediana do FEVE foi de 64,0 % (n=218). A mediana do VO₂max estimado foi de 31,3 mL.kg⁻¹.min⁻¹, com a maioria dos pacientes apresentando aptidão cardiorrespiratória boa ou excelente. A maioria dos TEs foi realizada em esteira (85,8%, n=199), sendo 95,0% (n=189) destes sob protocolo de Bruce. O VO₂máx estimado obtido nos TEs realizados em esteira foi ligeiramente maior em comparação com os obtidos no cicloergômetro (31,5 vs 30,0 mL.kg⁻¹.min⁻¹, respectivamente; p=0,05). Anormalidades do segmento ST foram observadas em 3,5% dos pacientes. Um terço dos pacientes (34,1%) apresentava arritmias em repouso (6,5% ESSV, 29,7% ESV e 2,2% TV), enquanto 56,9% apresentavam arritmias durante o esforço (15,1% de ESSV, 0,4% TSV, 50,4% ESV e 9,5% TV, e 44,4% tiveram arritmias ao longo do período de recuperação (12,5% ESSV, 0,9% TSV, 36,6% ESV e 6,5% TV). A comparação das características da linha de base de acordo com o status de sobrevivência também é retratada na Tabela 1. Os pacientes que morreram eram mais velhos (49,0 vs 43,0 anos; p<0,001), apresentaram menor capacidade funcional (VO₂max estimado 30,8 vs 34,1 mL.kg⁻¹.min⁻¹; p=0,01 e METs 8,7 vs 9,7; p=0,01), FC máxima inferior (152,0 vs 160,0 bpm; p=0,04) e maior PAS de repouso (130,0 vs 120,0 mmHg; p=0,04). A FEVE foi menor entre os que morreram (62,0% vs 65,0; p<0,001). Os não sobreviventes também apresentaram maior percentual de arritmias em repouso (47,7% vs 26,0%; p<0,001) e durante a recuperação (65,1% vs 32,2%; p<0,001), com maior frequência de ESV em repouso (41,8% vs 22,6%, p=0,002) e TV (4,7% vs 0,7%; p=0,04), ESV durante o exercício (59,3% vs 45,2%; p=0,04) e TV (16,3% e 5,5%; p=0,007), e ESV durante a recuperação (57,0% vs 24,7%; p<0,001).

Tabela 1 – Características de base dos pacientes (total e estratificadas pelo estado de sobrevivência) (n=232).

Variável	Mediana (IIQ25% to 75%) ou frequência (%)			
	Total	Não sobreviventes (n=86; 37,1%)	Sobreviventes (n= 146; 62,9%)	p- valor
Idade (anos)	46,0 (39,0 a 52,0) n=232	49,0 (42,0 a 57,0) n=86	43,0 (36,0 a 51,0) n=146	<0,001
Mulheres (n=232)	116 (50,0)	42 (48,80)	74 (50,70)	0,79
Cor da pele (n=232)				

Branca	103 (44,4)	40 (46,5)	63 (43,2)	0,85
Parda	102 (44,0)	37 (43,0)	65 (44,5)	
Negra	27 (11,6)	9 (10,5)	18 (12,3)	
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	24,7 (22,4 a 27,5) n=148	24,8 (23,0 a 27,3) n=46	24,7 (22,3 a 27,6) n=102	0,85
Forma clínica (n= 230)				
Indeterminada	65 (28,3)	17 (20,0)	48 (33,1)	0,20
Cardíaca	157 (68,3)	65 (76,5)	92 (63,4)	
Digestiva	3 (1,3)	1 (1,20)	2 (1,4)	
Cardiodigestiva	5 (2,1)	2 (2,3)	3 (2,1)	
VO ₂ max (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	31,3 (24,5 to 39,2) n=232	30,8 (24,6 a 37,4) n=86	34,1 (24,8 a 41,4) n=146	0,01
FAI (%)	-0,2 (-16,3 a 17,7) n=232	2,4 (-17,4 a 17,9) n=86	-1,5 (-16,3 a 16,4) n=146	0,60
METs	8,9 (7,0 a 11,3) n=232	8,70 (7,0 a 10,7) n=86	9,7 (7,7 a 11,8) n=146	0,01
FC de repouso (bpm)	75,0 (67,0 a 85,0) n=227	74,0 (66,0 a 82,0) n=85	75,5 (68,0 a 86,0) n=142	0,09
FC máxima (bpm)	155,0 (139,0 a 170,0) n=229	152,0 (135,0 a 164,0) n=85	160,0 (140,0 a 173,0) n=144	0,04
ΔFC durante o esforço	78,0 (60,0 a 93,0) n=226	78,0 (60,5 a 90,0) n=84	79,0 (59,0 a 95,0) n=142	0,43
Déficit Cronotrópico (FCmáx <85%) (n=229)	82 (35,8)	28 (32,9)	54 (37,5)	0,49
FC no primeiro minuto recuperação (bpm)	121,0 (104,5 a 137,0) n=220	120,0 (103,0 a 133,0) n=85	122,0 (106,0 a 142,0) n=135	0,14
ΔFC durante a recuperação (bpm)	-30,0 (-42,0 a -21,0) n=219	-30,0 (-40,0 a -23,0) n=84	-30,0 (-43,0 a -21,0) n=134	0,70
ΔFC durante recuperação ≤12bpm (n=219)	16 (7,3)	7 (8,3)	9 (6,7)	0,65

PAS repouso (mmHg)	120,0 (110,0 a 140,0) n=230	130,0 (120,0 a 140,0) n=85	120,0 (110,0 a 130,0) n=145	0,04
PAD repouso (mmHg)	80,0 (80,0 a 90,0) n=230	80,0 (80,0 a 90,0) n=85	80,0 (70,0 a 90,0) n=145	0,20
PAS máxima (mmHg)	170,0 (150,0 a 187,5) n=216	170,00 (150,0 a 200,0) n=78	165,00 (150,0 a 180,0) n=138	0,25
PAD máxima (mmHg)	80,0 (80,0 a 90,0) n=216	80,0 (80,0 a 90,0) n=78	80,0 (80,0 a 90,0) n=138	0,03
Δ PAS durante esforço (mmHg)	40,0 (30,0 a 60,0) n=215	40,0 (30,0 a 60,0) n=77	40,0 (30,0 a 60,0) n=138	0,90
Δ PAD durante esforço (mmHg)	0,0 (0,0 a 10,0) n=215	0,00 (0,0 a 10,0) n=77	0,0 (0,0 a 10,0) n=138	0,22
Duplo produto (mmHg.bpm)	26530 (21560 a 30240) n=214	26720 (21000 a 30600) n=77	26460 (22100 a 30000) n=137	0,97
Nível de Aptidão Cardiorrespiratória (AHA) (n=231)				
Muito ruim e ruim	43 (18,6)	17 (19,8)	26 (17,9)	0,52
Regular	68 (29,4)	29 (33,7)	39 (26,9)	
Bom e excelente	120 (52,0)	40 (46,5)	80 (55,2)	
FEVE (Teicholz, %)	64,0 (58,0 a 68,0) n=218	62,0 (45,0 a 66,0) n=84	65,0 (61,0 a 69,0) n=134	0,001
Alterações no segmento ST (n=232)	8 (3,5)	3 (3,5)	5 (3,4)	0,98
Presença de arritmias no repouso (n=232)	79 (34,1)	41 (47,7)	38 (26,0)	0,001
Presença de arritmias no esforço (n=232)	132 (56,9)	56 (65,1)	76 (52,1)	0,06

Presença de arritmias na recuperação (n=232)	103 (44,4)	56 (65,1)	47 (32,2)	<0,001
Arritmias supraventriculares (n=232)				
ESSV em repouso	15 (6,5)	7 (8,1)	8 (5,5)	0,43
TSV em repouso	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
ESSV no esforço	35 (15,1)	11 (12,8)	24 (14,4)	0,45
TSV no esforço	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	0,44
ESSV na recuperação	29 (12,5)	14 (16,3)	15 (10,3)	0,18
TSV na recuperação	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (1,4)	0,28
Arritmias ventriculares (n=232)				
ESV em repouso	69 (29,7)	36 (41,8)	33 (22,6)	0,002
TV em repouso	5 (2,2)	4 (4,7)	1 (0,7)	0,04
ESV no esforço	117 (50,4)	51 (59,3)	66 (45,2)	0,04
TV no esforço	22 (9,5)	14 (16,3)	8 (5,5)	0,007
ESV na recuperação	85 (36,6)	49 (57,0)	36 (24,7)	<0,001
TV na recuperação	15 (6,5)	8 (9,3)	7 (4,8)	0,18

VO₂: Consumo de oxigênio; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; FC: Frequência Cardíaca; MET: Equivalente metabólico; AHA: American Heart Association; Δ FC: variação da frequência cardíaca; Δ PAS: variação da pressão arterial sistólica; Δ PAD: variação da pressão arterial diastólica; Δ PAS/MET: variação da relação entre pressão arterial sistólica e equivalente metabólico; ESSV: Extrassístole supraventricular; ESV: Extrassístole ventricular; TV: taquicardia ventricular; TSV: Taquicardia supraventricular; FEVE: Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo; FAI: Déficit Funcional Aeróbio

A associação entre as variáveis do TE com o óbito é retratada na Tabela 2. Houve 86 óbitos (37,1%) durante um tempo de seguimento mediano de 19,8 anos (IIQ 25%-75% 6,9-26,5), resultando em uma taxa de incidência anual de 21,8 óbitos por 1.000 pacientes. Sessenta e nove pacientes (29,7%) foram censurados por perda de seguimento. O índice C da Harrel para os modelos Cox ajustados variou de 0,73 a 0,76. Valores maiores de VO₂max estimado foram significativamente associados a menores taxas de mortalidade tanto na análise não ajustada (HR 0,97; IC 95% 0,95 a 0,99) quanto na ajustada (HR 0,97; IC 95% 0,94 a 0,99; Índice C de 0,73). Observou-se maior risco de mortalidade entre aqueles com maior ΔPAD durante o exercício

na análise ajustada (HR 1,03; IC 95% 1,01 a 1,05; Índice C de 0,74). Além disso, observou-se maior risco de mortalidade entre aqueles que apresentaram ESSV durante a recuperação (HR 1,86; IC 95% 1,04 a 3,31) no modelo não ajustado, que não se manteve estatisticamente significativa após o ajuste pelas covariáveis. As arritmias ventriculares (extrassístoles e taquicardia) em repouso, durante o exercício e a recuperação, estiveram estatisticamente associadas a um maior risco de morte nas análises não ajustadas. No entanto, apenas a TV em repouso (HR 5,20; IC 95% 1,49 a 18,13; Índice C de 0,74), durante o exercício (HR 2,47; IC 95% 1,33 a 4,57; Índice C de 0,75), e durante a recuperação (HR 3,28; IC 95% 1,44 a 7,47; Índice C de 0,75) e as ESVs durante a recuperação (HR 2,04; IC 95% 1,21 a 3,44; Índice C de 0,76) mantiveram significância estatística após ajustes para potenciais confundidores.

Tabela 2. Análise não ajustada e ajustada das variáveis do TE pelo óbito.

Variável	Não ajustada			Ajustada*			Índice C de Harrel **
	HR	95%IC	<i>p</i> -valor	HR	95%IC	<i>p</i> -valor	
VO ₂ máx (ml/kg/min)	0,97	(0,95 a 0,99)	0,02	0,97	(0,94 a 0,99)	0,04	0,73
FAI (%)	1,00	(0,99 a 1,01)	0,50	1,01	(1,00 a 1,02)	0,06	0,73
FC repouso (bpm)	0,99	(0,98 a 1,01)	0,17	1,00	(0,99 a 1,01)	0,88	0,73
FC máxima (bpm)	1,00	(0,99 a 1,01)	0,32	1,00	(0,99 a 1,01)	0,71	0,73
ΔFC no esforço (bpm)	1,00	(0,99 a 1,01)	0,877	1,00	(0,99 a 1,01)	0,75	0,73

Déficit cronotrópico (FC _{máx} <85%)	0,85	(0,54 a 1,35)	0,50	0,83	(0,51 a 1,37)	0,47	0,73
FC no primeiro minuto de recuperação (bpm)	0,99	(0,98 a 1,01)	0,20	1,00	(0,99 a 1,01)	0,60	0,75
ΔFC durante a recuperação (bpm)	1,00	(0,99 a 1,02)	0,48	1,00	(0,98 a 1,01)	0,81	0,74
ΔFC durante a recuperação ≤ 12 bpm	1,22	(0,56 a 2,64)	0,62	1,42	(0,60 a 3,34)	0,43	0,74
PAS repouso (mmHg)	1,01	(1,00 a 1,02)	0,21	1,00	(0,99 a 1,02)	0,40	0,74
PAD repouso (mmHg)	1,01	(0,99 a 1,03)	0,24	1,01	(0,99 a 1,03)	0,44	0,74
PAS máxima (mmHg)	1,00	(0,99 a 1,01)	0,71	1,00	(0,99 a 1,01)	0,55	0,74
PAD máxima (mmHg)	1,01	(0,99 a 1,02)	0,27	1,01	(0,99 a 1,03)	0,17	0,74
ΔPAS no esforço (mmHg)	0,99	(0,98 a 1,00)	0,30	0,99	(0,98 a 1,01)	0,50	0,74
ΔPAD no esforço (mmHg)	1,01	(0,98 a 1,03)	0,57	1,03	(1,01 a 1,05)	0,04	0,74
Duplo produto (mmHg.bpm)	1,00	(0,99 a 1,00)	0,44	1,00	(1,00 a 1,00)	0,95	0,73
Aptidão cardiorrespiratória (AHA)							
Muito ruim e ruim	Referência						

Regular	1,12	(0,61 a 2,03)	0,72	1,04	(0,55 a 1,96)	0,90	0,74
Boa e excelente	0,81	(0,46 a 1,44)	0,48	0,71	(0,39 a 1,31)	0,28	
Alterações no segmento ST	1,25	(0,39 a 3,96)	0,71	1,25	(0,38 a 4,12)	0,72	0,74
Arritmias supraventriculares							
ESSV em repouso	2,12	(0,97 a 4,59)	0,06	1,48	(0,62 a 3,59)	0,38	0,74
TSV em repouso [†]	--	--	--	--	--	--	--
ESSV no esforço	0,85	(0,45 a 1,60)	0,62	0,86	(0,43 a 1,72)	0,67	0,74
TSV no esforço [†]	--	--	--	--	--	--	--
ESSV na recuperação	1,86	(1,04 a 3,31)	0,04	1,13	(0,62 a 2,05)	0,68	0,74
TSV na recuperação [†]	--	--	--	--	--	--	--
Arritmias ventriculares							
ESV em repouso	2,19	(1,42 a 3,37)	<0,001	1,36	(0,83 a 2,25)	0,22	0,74
TV em repouso	26,8	(8,27 a 86,88)	<0,001	5,20	(1,49 a 18,13)	0,01	0,74
ESV no esforço	1,74	(1,13 a 2,68)	0,01	1,09	(0,67 a 1,79)	0,72	0,74

TV no esforço	4,13	(2,30 a 7,42)	<0,001	2,47	(1,33 a 4,57)	0,004	0,75
ESV na recuperação	3,52	(2,27 a 5,44)	<0,001	2,04	(1,21 a 3,44)	0,007	0,76
TV na recuperação	3,93	(1,87 a 8,26)	<0,001	3,28	(1,44 a 7,47)	0,005	0,75

VO₂: consumo de oxigênio; FAI: déficit funcional aeróbio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: Frequência cardíaca; MET: Equivalente metabólico; AHA: American Heart Association; ΔFC: variação da frequência cardíaca; ΔPAS: variação da pressão arterial sistólica; ΔPAD: variação da pressão arterial diastólica ; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

* Modelo de regressão de cox ajustado por idade, sexo, raça, presença de forma cardíaca da DC e FEVE

** Índice C da Harrel para o modelo ajustado

[†] Estimativas não válidas de HR devido à contagem zero em pelo menos um dos grupos [†]

A análise de sensibilidade, incluindo o tipo de ergômetro no modelo ajustado, forneceu estimativas semelhantes para todas as variáveis estudadas (Tabela 3). Demonstrando que o tipo de ergômetro não é uma variável que altera os resultados obtidos através do modelo criado.

Tabela 3. Análise de sensibilidade para a associação entre óbito e as variáveis do TE, incluindo o tipo de ergômetro como covariável (esteira ou cicloergômetro).

Variável	Ajustada*		
	HR	95%IC	p-valor
VO ₂ máx (ml/kg/min)	0,97	(0,94 a 0,99)	0,05
FAI (%)	1,01	(1,00 a 1,02)	0,07
FC repouso (bpm)	1,00	(0,99 a 1,02)	0,83
FC máxima (bpm)	1,00	(0,99 a 1,01)	0,65
ΔFC durante o esforço (bpm)	1,00	(0,99 a 1,01)	0,72

Déficit cronotrópico (FC _{máx} <85%)	0,81	(0,49 a 1,34)	0,42
FC no primeiro minuto de recuperação (bpm)	0,99	(0,99 a 1,01)	0,65
ΔFC durante a recuperação	1,00	(0,98 a 1,01)	0,82
ΔFC de recuperação ≤ 12 bpm	1,40	(0,59 a 3,32)	0,44
PAS repouso (mmHg)	1,01	(0,99 a 1,02)	0,43
PAD repouso (mmHg)	1,01	(0,99 a 1,03)	0,46
PAS máxima (mmHg)	0,99	(0,99 a 1,01)	0,47
PAD máxima (mmHg)	1,01	(0,99 a 1,03)	0,19
ΔPAS durante esforço (mmHg)	1,00	(0,98 a 1,01)	0,44
ΔPAD durante esforço (mmHg)	1,03	(1,00 a 1,05)	0,04
Duplo produto (mmHg.bpm)	1,00	(0,99 a 1,00)	0,97
Aptidão Cardiorrespiratória (AHA)			
Regular	1,04	(0,55 a 1,96)	0,89
Boa e Excelente	0,71	(0,38 a 1,33)	0,28
Alterações no segmento ST (n=232)	1,23	(0,37 a 4,07)	0,73
Arritmias supraventriculares (n=232)			
ESSV em repouso	1,52	(0,63 a 3,70)	0,35
TSV em repouso [†]	--	--	--
ESSV durante esforço	0,88	(0,44 a 1,76)	0,71

TSV durante o esforço [†]	--	--	--
ESSV na recuperação	1,14	(0,63 a 2,08)	0,66
TSV na recuperação [†]	--	--	--
Arritmias ventriculares (n=232)			
ESV em repouso	1,36	(0,83 a 2,24)	0,23
TV em repouso	5,30	(1,52 a 18,52)	0,009
ESV no esforço	1,08	(0,66 a 1,77)	0,75
TV no esforço	2,57	(1,38 a 4,80)	0,003
ESV na recuperação	2,08	(1,23 a 3,51)	0,006
TV na recuperação	3,25	(1,42 a 7,43)	0,005

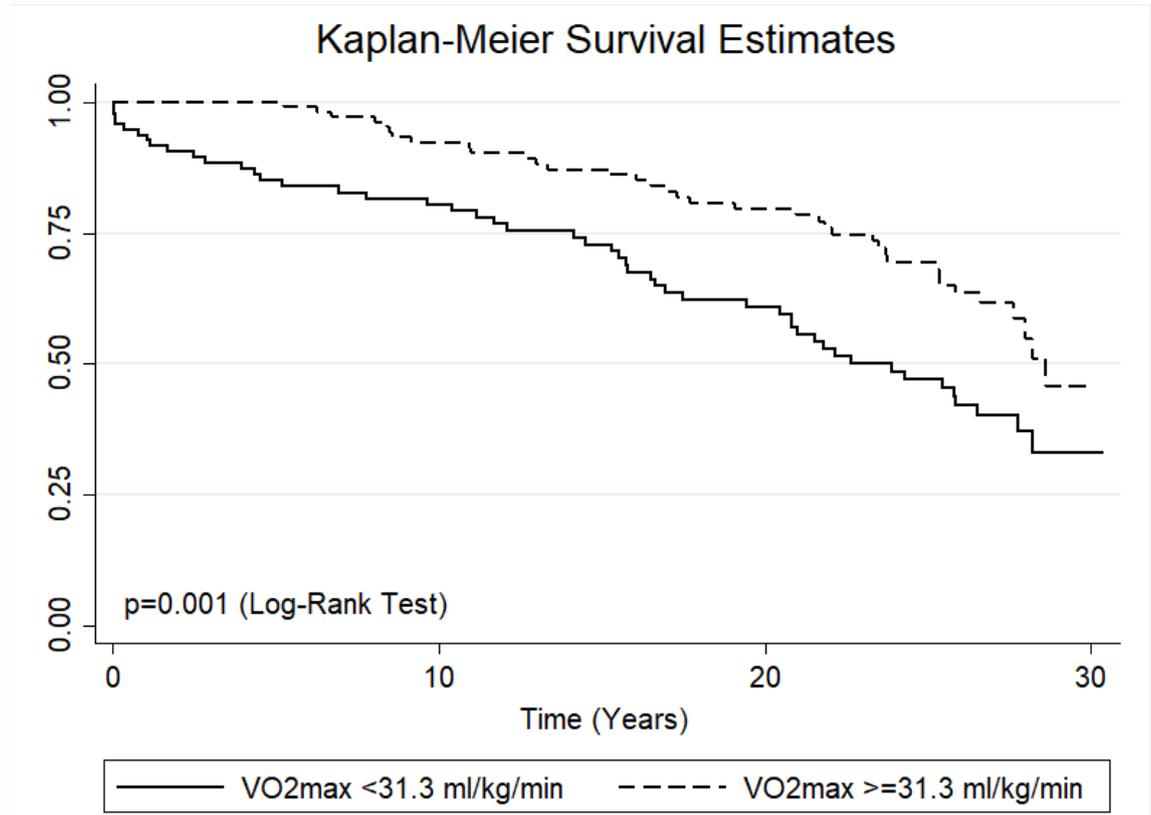
VO₂: Consumo de oxigênio; FAI: Déficit Funcional Aeróbio; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; FC: Frequência cardíaca; MET: Equivalente metabólico; AHA: American Heart Association; ΔFC: variação da frequência cardíaca; ΔPAS: Variação da pressão arterial sistólica; ΔPAD: Variação da Pressão Arterial Diastólica; FEVE: Fração de ejeção ventricular esquerda;

* Modelo de regressão de cox ajustado por idade, sexo, raça, presença de forma cardíaca de DC, FEVE, e tipo de ergômetro

[†] estimativas de HR não válidas devido a zero contagem em pelo menos um dos grupos

Na análise da curva ROC, a área sob a curva para o óbito identificada pelo VO₂máx estimado foi de 0,60 (IC95% 0,53 a 0,68) no modelo não ajustado. O valor do ponto de corte do VO₂máx estimado para identificar um risco aumentado de morte, utilizando Índice de Youden, foi de 31,3 mL.kg⁻¹.min⁻¹ (n=97), com 67% de especificidade e sensibilidade de 57%. A análise curva de sobrevivência de Kaplan Meier demonstrou menor sobrevida (p=0,001) para aqueles com um VO₂máx estimado < 31,3 mL.kg⁻¹.min⁻¹ em comparação com aqueles com VO₂máx estimado >31,3 mL.kg⁻¹.min⁻¹ (Figura 4).

Figura 4. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para as categorias de VO₂máx



Os modelos de regressão de Cox não ajustados (HR 0,50; IC 95%0,32 a 0,76; p=0,02) e ajustados (HR 0,55; IC 95%0,33 a 0,90; p=0,02; Índice C de 0,74) confirmaram essa associação, com os indivíduos da categoria mais alta de VO₂max estimado apresentando um risco de morte significativamente menor do que os da categoria inferior.

O presente estudo demonstrou o importante valor prognóstico do TE em pacientes com DC, sendo que variáveis como VO₂máx estimado, Δ PAD durante o exercício, presença de TV em repouso, durante o exercício e recuperação, e ESVs durante a recuperação se mostraram independentemente associadas a um risco aumentado de morte em um seguimento de longo prazo (mediana de 20 anos). O ponto de corte ideal para o VO₂máx estimado com a melhor troca entre sensibilidade e especificidade foi de 31,3 mL.kg⁻¹.min⁻¹, com uma sobrevida significativamente menor entre aqueles pacientes com VO₂máx estimado abaixo desse valor de corte.

O TE é um método amplamente utilizado para avaliar respostas clínicas, hemodinâmicas e eletrocardiográficas ao exercício, fornecendo informações prognósticas importantes em uma variedade de condições clínicas (COLE; LAUER, 1999; MYERS et al., 2002; MORA et al., 2003; KETEYIAN et al., 2016). No entanto, apenas poucos estudos foram realizados em pacientes com DC, em sua maioria limitados pelos pequenos tamanhos amostrais, tempo de acompanhamento curto e amostras restritas a pacientes CCC (COSTA et al., 2020). Por exemplo, um estudo recente, incluindo 49 pacientes com FEVE comprometida, descobriu que uma redução do VO_2 máx estava significativamente associada a um aumento da mortalidade cardiovascular durante um período médio de seguimento de 39 meses. Este estudo também sugeriu um ponto de corte do VO_2 máx estimado de $25 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, mas nenhuma diferença significativa na mortalidade cardiovascular entre aqueles abaixo e acima deste ponto de corte foi observada na análise de sobrevivência de Kaplan Meier ($p=0,36$) (COSTA et al., 2018b). Por outro lado, um estudo longitudinal observacional prospectivo posterior realizado pelo mesmo grupo de pesquisa com 75 pacientes com CCC não encontrou associação significativa entre o VO_2 máx e um desfecho composto de eventos cardiovasculares, incluindo morte cardiovascular, transplante de coração ou evento isquêmico em um seguimento de 41 meses (COSTA et al., 2019).

Estudos que avaliaram diretamente o VO_2 máx por meio da análise de gases respiratórios durante o TECP demonstraram associação benéfica entre valores maiores de VO_2 máx e menor incidência de desfechos adversos à saúde (MADY et al., 1994; RITT et al., 2013; SOUZA et al., 2015). No entanto, o TECP é um método relativamente caro que requer equipamentos e pessoal especializados, limitando sua aplicação a pacientes com baixo nível socioeconômico, característica esta comum aos pacientes com DC que vivem em regiões endêmicas (VENTURA-GARCIA et al., 2013; HASSLOCHER-MORENO et al., 2021b). Por outro lado, o TE é um método de baixo custo e acessível que permite uma avaliação prognóstica confiável e barata que pode ser facilmente implementada em instalações clínicas localizadas em áreas de baixa renda onde o TECP não está disponível.

A mediana do VO_2 máx estimado no presente estudo, bem como o ponto de corte sugerido para discriminar a mortalidade, foram maiores em comparação com outros estudos que incluíram apenas pacientes com CCC com mesma distribuição de idade e sexo. Essa diferença pode ser atribuída à inclusão de pacientes com a forma indeterminada de DC, sem qualquer doença cardíaca estrutural que impacte negativamente a capacidade funcional. Portanto, os resultados do presente estudo podem fornecer uma estimativa mais confiável sobre os efeitos prognósticos do TE na população geral de DC, não se limitando àqueles pacientes

que têm cardiomiopatia estrutural. Isso é importante considerando que a maioria dos pacientes com DC apresentam a forma indeterminada (cerca de 70%) (MAGUIRE et al., 1987; CUCUNUBÁ et al., 2016).

Outra variável que foi independentemente associada a maiores taxas de mortalidade foi o aumento da Δ PAD durante o exercício. Sheps et al. (1979) demonstrou que uma resposta anormal da PAD durante o TE em esteira estava associada a uma maior frequência de doença arterial coronariana e anormalidades de contração ventricular esquerda. No entanto, outros estudos que investigaram o valor prognóstico das respostas anormais da PAD ao exercício não demonstraram associação significativa com as taxas de mortalidade. Por exemplo, Sydí et al. (2018) estudou 20.000 pacientes sem histórico prévio de doenças cardiovasculares e não encontrou associação entre as respostas do PAD durante o TE e a mortalidade ao longo de um seguimento médio de 12 anos. Este resultado está de acordo com aqueles observados por Myers et al (2002) que examinaram o valor prognóstico do TE em homens saudáveis e pacientes com doenças cardiovasculares e não encontraram associação significativa entre resposta do PAD e mortalidade. O aumento das respostas da PAD ao exercício pode ser resultado do aumento da rigidez arterial e da disfunção endotelial, que são considerados sinais precoces de doença vascular aterosclerótica (WEBB, 2020; NÜRNBERGER et al., 2003). Considerando o perfil epidemiológico dos pacientes com DC da coorte utilizada, em que a maioria deles residiam em áreas urbanas, facilitando a exposição a hábitos de vida inadequados não antes comuns nessa população, é razoável especular que um aumento exagerado da PAD durante o exercício poderia estar associado a anormalidades vasculares precoces que aumentaram o risco de morte nesta população (THANASSOULIS et al., 2012).

Os resultados do presente estudo indicam que a TV (tanto em repouso, durante o exercício e na recuperação) tem um valor prognóstico independente para o risco de morte em pacientes com CCC. Estudos anteriores avaliaram o valor prognóstico da TV em repouso em pacientes com CCC (CARVALHO FILHO et al., 2007), sendo a TV não sustentada uma das variáveis incluídas em um escore de risco validado para prever a morte em CCC (RASSI et al., 2006). O circuito reentrante que causa TV e a disautonomia cardíaca, um achado típico em pacientes com DC, pode estar relacionado à patogênese e ao aumento do risco de mortalidade associado à presença de TV em pacientes com DC (BARBOSA et al., 2015).

A literatura sobre o valor prognóstico das arritmias ventriculares induzidas pelo exercício tem sido controversa, com poucos estudos realizados em pacientes com DC (ZICKER et al., 1990; VIOTTI et al., 2005; MORISE, 2011; PEDROSA et al., 2011; MARINE et al., 2013). Semelhante aos nossos resultados, um estudo anterior que incluiu 69 pacientes com CCC

acompanhados por um período médio de 24 meses demonstrou que a presença de TV durante o TE esteve associada a um aumento do risco de morte súbita, onde a frequência de morte súbita foi maior entre os pacientes que apresentaram TV durante o TE (n=44) em comparação com aqueles sem TV (16% vs 0%; $p < 0,05$) (DE PAOLA et al., 1995). Além disso, as arritmias ventriculares durante a recuperação (tanto TV quanto ESV) estiveram associadas ao aumento da mortalidade em indivíduos sem DC (DEWEY, 2008). Frolkis et al. investigaram a associação entre arritmias ventriculares durante o exercício e na recuperação com a mortalidade por todas as causas em 29.244 pacientes com doença arterial coronariana conhecida ou suspeita que foram submetidos ao TE. Em um seguimento médio de 5,3 anos, houve 1.862 mortes. Após ajuste para potenciais confundidores, a presença de arritmia ventricular durante a recuperação esteve associada a um aumento do risco de mortalidade por todas as causas (HR 1,6; IC 95% 1,3 a 1,9), sem associação significativa para a presença de arritmias ventriculares durante o exercício (FROLKIS, 2003). Portanto, neste grande estudo de coorte, a arritmia ventricular durante a recuperação foi um melhor preditor de um risco aumentado de morte do que a arritmia ventricular durante o exercício.

7 LIMITAÇÕES

O presente estudo tem algumas limitações. O desenho retrospectivo nos impediu de obter informações relevantes a respeito de algumas covariáveis em potencial, o que por sua vez pode resultar em possíveis confundimentos residuais. Além disso, o grande percentual de pacientes censurados devido a perdas no seguimento pode ter introduzido viés de seleção. A capacidade de discriminação da curva ROC não se mostrou de grande acurácia, apesar de ser estatisticamente significativa. Assim como o ponto de corte para o VO_2 máx estimado encontrado não apresentou sensibilidade e especificidade altas. No entanto, os resultados obtidos no presente estudo estão de acordo com outros que previamente investigaram o valor prognóstico do TE, reforçando a importância da capacidade de exercício, indexada pelo VO_2 máx estimado, na previsão do risco de mortalidade. Não foram obtidas informações sobre fatores que podem ter mudado ao longo do tempo (por exemplo, disponibilidade e acesso de fatores de risco de saúde, comportamentais e sociodemográficos, tratamentos alternativos e ponto de intervenção). No entanto, acreditamos que essas mudanças teriam ocorrido em uma frequência semelhante em toda a coorte, proporcionando um erro não diferencial. Por outro lado, nosso estudo possui um tempo de acompanhamento longo que se destaca em relação aos estudos previamente publicados e possui

um tamanho amostral alto permitindo uma avaliação mais confiável do valor prognóstico do TE em pacientes com DC.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos resultados sugerem que o TE tem importante valor prognóstico para avaliação do risco de mortalidade em pacientes com DC. As variáveis que se mostraram associadas a um aumento do risco de morte em pacientes com DC foram VO_2 máximo, PA diastólica, presença de TV em repouso, durante o esforço e na recuperação e ESV durante a recuperação. Estratégias de intervenção destinadas a aumentar o VO_2 máximo podem potencialmente aumentar a longevidade dos pacientes com DC e investigações futuras podem ajudar a aprofundar o conhecimento sobre o assunto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALENCAR, M. C. N. DE et al. Heart Rate Recovery in Asymptomatic Patients with Chagas Disease. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. e100753, 30 jun. 2014.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE et al. (EDS.). **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. Tenth edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Exercise Testing and Training of Apparently Healthy Individuals: A Handbook for Physicians**. New York, NY: American Heart Association, 1972.
- BARBOSA, M. P. T. et al. Ventricular arrhythmias in Chagas disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 1, p. 4–10, 13 fev. 2015.
- BELTZ, N. M. et al. Graded Exercise Testing Protocols for the Determination of VO₂ max: Historical Perspectives, Progress, and Future Considerations. **Journal of Sports Medicine**, v. 2016, p. 1–12, 2016.
- BENZIGER, C. P.; DO CARMO, G. A. L.; RIBEIRO, A. L. P. Chagas Cardiomyopathy. **Cardiology Clinics**, v. 35, n. 1, p. 31–47, fev. 2017.
- BERN, C. Chagas' Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 5, p. 456–466, 30 jul. 2015.
- BLACKBURN, H. et al. The Electrocardiogram in Population Studies: A Classification System. **Circulation**, v. 21, n. 6, p. 1160–1175, jun. 1960.
- BONNEY, K. M. et al. Pathology and Pathogenesis of Chagas Heart Disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 14, n. 1, p. 421–447, 24 jan. 2019.
- BRUCE, R. A.; KUSUMI, F.; HOSMER, D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. **American Heart Journal**, v. 85, n. 4, p. 546–562, abr. 1973.
- CAHALIN, L. P. et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. **Heart Failure Reviews**, v. 18, n. 1, p. 79–94, jan. 2013.
- CARVALHO FILHO, H. A. et al. Independent Prognostic Value of Nonsustained Ventricular Tachycardia in the Chronic Phase Of Chagas' Disease. **Rev SOCERJ**, v. 20, n. 6, p. 395–405, nov. 2007.
- CASTRO, I. et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n. 2, p. 01–48, 2011.

CHADALAWADA, S. et al. Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 8, p. e2015072, 31 ago. 2020.

COLE, C. R.; LAUER, M. S. Heart-Rate Recovery Immediately after Exercise as a Predictor of Mortality. **Heart**, v. 341, n. 18, p. 1351–1357, 1999.

COMMITTEE MEMBERS et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). **Circulation**, v. 104, n. 24, p. 2996–3007, 11 dez. 2001.

COSTA, H. S. et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and vagal dysfunction in Chagas disease patients with no apparent cardiac involvement. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 2, p. 175–180, abr. 2015.

COSTA, H. S. et al. Prediction of peak oxygen uptake in patients with Chagas heart disease: Value of the Six-minute Walk Test. **International Journal of Cardiology**, v. 228, p. 385–387, fev. 2017.

COSTA, H. S. et al. Reduced functional capacity in patients with Chagas disease: a systematic review with meta-analysis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 4, p. 421–426, ago. 2018a.

COSTA, H. S. et al. Prognostic value of serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with Chagas cardiomyopathy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 10, 20 ago. 2018b.

COSTA, H. S. et al. The prognostic value of health-related quality of life in patients with Chagas heart disease. **Quality of Life Research**, v. 28, n. 1, p. 67–72, jan. 2019.

COSTA, H. S. et al. Exercise tests in Chagas cardiomyopathy: an overview of functional evaluation, prognostic significance, and current challenges. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. e20200100, 2020.

CRUDO, N. et al. Ergometric Findings in Asymptomatic Chagasic Patients, With Normal ECG and Without Evident Heart Disease. v. 80, p. 8, 2012.

CRUZ, J. S. et al. Molecular mechanisms of cardiac electromechanical remodeling during Chagas disease: Role of TNF and TGF- β . **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 27, n. 2, p. 81–91, fev. 2017.

CUCUNUBÁ, Z. M. et al. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. **Parasites & Vectors**, v. 9, p. 42, 27 jan. 2016.

CUNHA-NETO, E.; CHEVILLARD, C. Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, n. 683230, p. 1–11, 2014.

DE PAOLA, A. A. et al. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. **Heart**, v. 74, n. 3, p. 293–295, 1 set. 1995.

DEWEY, F. E. Ventricular Arrhythmias During Clinical Treadmill Testing and Prognosis. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 2, p. 225, 28 jan. 2008.

DIAS, J. C. P. et al. 2 nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. suppl 1, p. 3–60, dez. 2016.

ELLESTAD, M. H. **Stress Testing_ Principles and Practice**. USA: Oxford University Press, 2003.

EVANS, C. H. et al. A basic approach to the interpretation of the exercise test. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 28, n. 1, p. 73–98, mar. 2001.

EVANS, C. H.; WHITE, R. D. (EDS.). **Exercise testing for primary care and sports medicine physicians**. 1st ed ed. New York: Springer, 2009.

FLETCHER, G. F. et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 128, n. 8, p. 873–934, 20 ago. 2013.

FORNITANO, L. D.; GODOY, M. F. DE. Duplo produto elevado como preditor de ausência de coronariopatia obstrutiva de grau importante em pacientes com teste ergométrico positivo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, p. 138–144, fev. 2006.

FREITAS, H. F. G. et al. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. **International Journal of Cardiology**, v. 102, n. 2, p. 239–247, jul. 2005.

FROELICHER, V.; MYERS, J. **Manual of Exercise Testing (Third Edition)**. Philadelphia: Mosby, 2007.

FROLKIS, J. P. Frequent Ventricular Ectopy after Exercise as a Predictor of Death. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 9, p. 781–790, 2003.

GALLO, L. et al. Abnormal heart rate responses during exercise in patients with Chagas' disease. **Cardiology**, v. 60, n. 3, p. 147–162, 1975.

HASSLOCHER-MORENO, A. M. et al. Indeterminate form of Chagas disease: historical, conceptual, clinical, and prognostic aspects. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 54, p. 5, 2021a.

HASSLOCHER-MORENO, A. M. et al. Temporal changes in the clinical-epidemiological profile of patients with Chagas disease at a referral center in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, n. e0040-2021, p. 1–7, 2021b.

HIRSCHHAUT, E.; APARICIO, J. M. Stress Testing and Working Capacity in Chagas' Cardiomyopathy. **Cardiology**, v. 63, n. 6, p. 343–351, 1978.

JETTÉ, M.; SIDNEY, K.; BLÜMCHEN, G. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. **Clinical Cardiology**, v. 13, n. 8, p. 555–565, ago. 1990.

JONES, N. L. et al. Normal Standards for an Incremental Progressive Cycle Ergometer Test. v. 131, n. 5, p. 9, maio 1985.

JR, A. R.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **The Lancet**, v. 375, p. 1388–1402, 17 abr. 2010.

KETHEYIAN, S. J. et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 67, n. 7, p. 780–789, 23 fev. 2016.

KORPELAINEN, R. et al. Exercise capacity and mortality – a follow-up study of 3033 subjects referred to clinical exercise testing. **Annals of Medicine**, v. 48, n. 5, p. 359–366, 3 jul. 2016.

KUEHN, B. M. Chagas Heart Disease an Emerging Concern in the United States. **Circulation**, v. 134, n. 12, p. 895–896, 20 set. 2016.

LAUER, M. S. et al. Impaired Heart Rate Response to Graded Exercise Prognostic Implications of Chronotropic Incompetence in the Framingham Heart Study. v. 90, n. 8, p. 1520–1526, abr. 1996.

LAUER, M. S. et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. **JAMA**, v. 281, n. 6, p. 524–529, 10 fev. 1999.

LAUKKANEN, J. A.; KURL, S. Blood pressure responses during exercise testing—is up best for prognosis? **Annals of Medicine**, v. 44, n. 3, p. 218–224, maio 2012.

LEE, B. Y. et al. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 4, p. 342–348, abr. 2013.

LIMA, M. M. O. et al. Left Ventricular Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients with Chagas Cardiomyopathy: LV Diastolic Function and EC in Chagas Cardiomyopathy. **Echocardiography**, v. 27, n. 5, p. 519–524, 24 mar. 2010.

MADY, C. et al. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**, v. 90, n. 6, p. 3098–3102, dez. 1994.

MAGUIRE, J. H. et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. **Circulation**, v. 75, n. 6, p. 1140–1145, jun. 1987.

MARINE, J. E. et al. Prevalence and Prognostic Significance of Exercise-Induced Nonsustained Ventricular Tachycardia in Asymptomatic Volunteers. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 7, p. 595–600, ago. 2013.

MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109–1123, 6 mar. 2007.

MARTINS-MELO, F. R.; CASTRO, M. C.; WERNECK, G. L. Levels and trends in Chagas disease-related mortality in Brazil, 2000–2019. **Acta Tropica**, v. 220, p. 105948, 1 ago. 2021.

MATSUDA, N. M.; MILLER, S. M.; EVORA, P. R. B. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 64, n. 12, p. 1219–1224, 2009.

- MEDIANO, M. F. F. et al. Cardiac rehabilitation program in patients with Chagas heart failure: a single-arm pilot study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 3, p. 319–328, jun. 2016.
- MENDES, F. DE S. N. S. et al. Effect of physical exercise training in patients with Chagas heart disease: study protocol for a randomized controlled trial (PEACH study). **Trials**, v. 17, n. 1, p. 433, dez. 2016.
- MENDES, F. DE S. N. S. et al. Effect of Physical Exercise Training in Patients With Chagas Heart Disease (from the PEACH STUDY). **The American Journal of Cardiology**, v. 125, n. 9, p. 1413–1420, 1 maio 2020a.
- MENDES, F. DE S. N. S. et al. Discussing the Score of Cardioembolic Ischemic Stroke in Chagas Disease. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 5, n. 2, p. 82, 26 maio 2020b.
- MORA, S. et al. Ability of Exercise Testing to Predict Cardiovascular and All-Cause Death in Asymptomatic Women. **JAMA**, v. 290, n. 12, p. 1600–1607, set. 2003.
- MORISE, A. P. Exercise testing in nonatherosclerotic heart disease: hypertrophic cardiomyopathy, valvular heart disease, and arrhythmias. **Circulation**, v. 123, n. 2, p. 216–225, 18 jan. 2011.
- MYERS, J. et al. Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. **The New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 11, p. 793–801, 2002.
- MYERS, J. et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. **American heart journal**, v. 156, n. 6, p. 1177–1183, dez. 2008.
- NADRUZ, W. et al. Temporal trends in the contribution of Chagas cardiomyopathy to mortality among patients with heart failure. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 104, n. 18, p. 1522–1528, 2018.
- NAUGHTON, J.; PATTERSON, J.; FOX, S. M. Exercise tests in patients with chronic disease. **Journal of Chronic Diseases**, v. 24, n. 9, p. 519–522, out. 1971.
- NUNES, M. DO C. P. et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, v. 127, n. 3, p. 372–379, jul. 2008.
- NUNES, M. DO C. P. et al. Predictors of Mortality in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Relevance of Chagas Disease as an Etiological Factor. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, v. 63, n. 7, p. 788–797, jan. 2010.
- NÜRNBERGER, J. et al. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. **Journal of Human Hypertension**, v. 17, n. 3, p. 153–158, mar. 2003.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas**. Washington, D.C.: OPS, 2018.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. **Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease**, 2019.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Chronic Care for Neglected Infectious Diseases: Leprosy/ Hansen's Disease, Lymphatic Filariasis, Trachoma, and Chagas Disease.** Washington, D.C: Pan American Health Organization, 2021.

PEDROSA, R. C. et al. Prognostic Value of Exercise-Induced Ventricular Arrhythmia in Chagas' Heart Disease: CHAGAS' HEART DISEASE: EXERCISE-INDUCED ARRHYTHMIA. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 34, n. 11, p. 1492–1497, nov. 2011.

PEREIRA, M. H. B. et al. Exercise testing in the latent phase of chagas' disease. **Clinical Cardiology**, v. 7, n. 5, p. 261–265, 1984.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 82–94, jan. 2018.

PER-OLOF ASTRAND. **Experimental studies of Physical working capacity in relation to sex and age.** Copenhagen: Ejnar Munksgaard, 1952.

POOLE, D. C.; RICHARDSON, R. S. Determinants of oxygen uptake. Implications for exercise testing. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 24, n. 5, p. 308–320, nov. 1997.

PRINEAS, R. J.; CROW, R. S.; ZHANG, Z.-M. **The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings.** London: Springer London, 2010.

RASSI, A. et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 8, p. 799–808, 24 ago. 2006.

RASSI, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104 Suppl 1, p. 152–158, jul. 2009.

RITT, L. E. et al. Heart failure survival score in patients with Chagas disease: correlation with functional variables. **Revista espanola de cardiologia (English ed.)**, v. 65, n. 6, p. 538–543, jun. 2012.

RITT, L. E. et al. Cardiopulmonary exercise and 6-min walk tests as predictors of quality of life and long-term mortality among patients with heart failure due to Chagas disease. **International Journal of Cardiology**, v. 168, n. 4, p. 4584–4585, out. 2013.

ROCHA, A. L. L. et al. Índice cronotrópico-metabólico na doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 5, p. 373–376, out. 2005.

ROCHA, A. L. L. et al. Chronotropic Incompetence and Abnormal Autonomic Modulation in Ambulatory Chagas Disease Patients. **Annals of Noninvasive Electrocardiology : The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc**, v. 11, n. 1, p. 3–11, 10 fev. 2006.

ROCHA, M. O. C.; NUNES, M. C. P.; RIBEIRO, A. L. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. suppl 1, p. 159–166, jul. 2009.

- ROJAS, L. Z. et al. Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. (6): e00065676, p. 1–20, 13 jun. 2018.
- SANTOS, E. F. et al. Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: A nationwide spatiotemporal analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 8, p. e0008445, 3 ago. 2020.
- SANTOS, É.; FALCÃO, L. M. Chagas cardiomyopathy and heart failure: From epidemiology to treatment. **Revista Portuguesa De Cardiologia**, v. 39, n. 5, p. 279–289, maio 2020.
- SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença de Chagas Aguda e distribuição espacial dos triatomíneos de importância epidemiológica, Brasil 2012 a 2016. **Boletim Epidemiológico**, v. 50, n. 2, p. 1–10, jan. 2019.
- SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. **Boletim Epidemiológico**, v. 46, n. 21, p. 1–9, 2015.
- SHEPS, D. S. et al. Exercise-induced increase in diastolic pressure: Indicator of severe coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 43, n. 4, p. 708–712, abr. 1979.
- SIMÕES, T. C. et al. Chagas disease mortality in Brazil: A Bayesian analysis of age-period-cohort effects and forecasts for two decades. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. (9): e0006798, p. 1–20, 28 set. 2018.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 95, n. (5 supl.1), p. 1–26, 2015.
- SOUZA, F. C. DE C. E et al. Chagas' Cardiomyopathy Prognosis Assessment through Cardiopulmonary Exercise Testing. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 28, n. 6, 2015.
- STEIN, C. et al. Amiodarone for arrhythmia in patients with Chagas disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 8, p. e0006742, 2018.
- SYDÓ, N. et al. Significance of an Increase in Diastolic Blood Pressure During a Stress Test in Terms of Comorbidities and Long-Term Total and CV Mortality. **American Journal of Hypertension**, v. 31, n. 9, p. 976–980, 3 ago. 2018.
- TABET, J.-Y. et al. Greater prognostic value of peak VO₂ after exercise training program completion in heart failure patients. **International Journal of Cardiology**, v. 168, n. 4, p. 4139–4144, out. 2013.
- TANG, Y. et al. Oxygen Uptake Efficiency Slope Predicts Poor Outcome in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 7, p. 1–9, 30 jun. 2017.

THANASSOULIS, G. et al. Relations of Exercise Blood Pressure Response to Cardiovascular Risk Factors and Vascular Function in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 125, n. 23, p. 2836–2843, 12 jun. 2012.

TRACHTENBERG, B. H.; HARE, J. M. Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes. **Circulation Research**, v. 121, n. 7, p. 803–818, 15 set. 2017.

TRAINA, M.; MEYMANDI, S.; BRADFIELD, J. S. Heart Failure Secondary to Chagas Disease: an Emerging Problem in Non-endemic Areas. **Current Heart Failure Reports**, v. 13, n. 6, p. 295–301, dez. 2016.

VELASCO, A.; MORILLO, C. A. Chagas heart disease: A contemporary review. **Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology**, v. 27, n. 2, p. 445–451, abr. 2020.

VENTURA-GARCIA, L. et al. Socio-Cultural Aspects of Chagas Disease: A Systematic Review of Qualitative Research. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 9, p. e2410, 12 set. 2013.

VIOTTI, R. et al. Exercise stress testing as a predictor of progression of early chronic Chagas heart disease. **Heart**, v. 92, n. 3, p. 403–404, 10 out. 2005.

WASSERMAN, K. (ED.). **Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications**. 5th ed ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

WEBB, A. J. S. Progression of Arterial Stiffness is Associated With Midlife Diastolic Blood Pressure and Transition to Late-Life Hypertensive Phenotypes. **Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 4 jan. 2020.

WEBER, K. T. et al. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. **Circulation**, v. 65, n. 6, p. 1213–1223, jun. 1982.

WEISMAN, I. M.; ZEBALLOS, R. J. (EDS.). **Clinical exercise testing**. Basel: Karger, 2002.

WICKS, J. R.; OLDRIDGE, N. B. How Accurate Is the Prediction of Maximal Oxygen Uptake with Treadmill Testing? **PloS One**, v. 11, n. 11, p. e0166608, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. v. 6, fev. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chagas disease (American trypanosomiasis)**. Disponível em: <<https://www.who.int/westernpacific/health-topics/chagas-disease>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

XAVIER, S. S.; DE SOUSA, A. S.; HASSLOCHER-MORENO, A. Aplicação da nova Classificação da Insuficiência Cardíaca (ACC/AHA) na Cardiopatia Chagásica Crônica: Análise crítica das curvas de sobrevida. **Revista da SOCERJ**, v. 18, n. 3, p. 227–232, 2005.

YAZBEK JÚNIOR, P. et al. Resposta cronotrópica e pressórica nas miocardiopatias em portadores de insuficiência cardíaca durante prova ergométrica. Correlação das variáveis espirométricas ao esforço. **Arq Bras Cardiol**, v. 60, n. 6, p. 405–10, jun. 1993.

ZICKER, F. et al. Exercise electrocardiogram tests in manual workers with and without antibodies to *Trypanosoma cruzi*: a population-based study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 6, p. 787–791, nov. 1990.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VARIÁVEIS DO TESTE DE ESFORÇO NO PROGNÓSTICO DE DOENÇA DE

Pesquisador: Mauro Felipe Felix Mediano

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 27576620.0.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.826.260

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional longitudinal retrospectivo que utilizará dados coletados de 251 pacientes com doença de Chagas crônica, confirmado por sorologia positiva em dois métodos distintos simultâneos (ELISA e imunofluorescência indireta), que visitaram o ambulatório situado no hospital Evandro Chagas do Instituto Nacional de Infectologia da Fiocruz entre 1989 e 2000. Nos casos que as informações de mortalidade não estiverem disponíveis no prontuário eletrônico e físico do INI, a equipe utilizará os contatos telefônicos disponíveis para contatar pessoalmente o paciente ou seus familiares. O sítio eletrônico do Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro (SEIDEWEB) também será consultado para captação de dados referentes à mortalidade dos pacientes assim como será utilizada a base de dados sobre mortalidade do SIM.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário é investigar a associação entre as variáveis obtidas através da realização de teste de esforço com os desfechos clínicos em uma coorte de pacientes com Doença de Chagas. Objetivos secundários são i) investigar a associação entre as diferentes variáveis obtidas no teste de esforço com a mortalidade por todas as causas e a mortalidade por doenças cardiovasculares e ii) investigar a associação entre as diferentes variáveis obtidas no teste de esforço com a progressão da forma clínica da DC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador coloca que o risco maior refere-se à privacidade e confidencialidade dos dados, e

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 3.826.260

que a equipe envolvida se compromete a manter em sigilo a identidade dos pacientes, assim como a confidencialidade e a privacidade dos dados obtidos. Os resultados obtidos neste trabalho serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes. Benefícios colocados são a identificação de fatores capazes de prever o risco de morte, que contribuirá para o melhor manejo da doença e na produção de condutas capazes de prolongar o tempo de vida do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa importante, que possivelmente contribuirá para o melhor manejo do paciente com Doença de Chagas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicitação de dispensa de TCLE foi enviada, assim como termo de confidencialidade.

Recomendações:

Ajustar o cronograma na plataforma à data de aprovação do CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ver recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermodeCompromisso.pdf	06/01/2020 14:02:35	Vera Lucia Ferreira Guimarães Carreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	06/01/2020 14:02:11	Vera Lucia Ferreira Guimarães Carreira	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1468361.pdf	03/01/2020 12:51:55		Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO_TE.pdf	03/01/2020 12:51:33	Mauro Felipe Felix Mediano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TESTE_CHAGAS_MFFM_RSS_111119.docx	11/11/2019 08:27:41	rudson santos da silva	Aceito

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.826.260

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 06 de Fevereiro de 2020

Assinado por:
Mauro Brandão Carneiro
(Coordenador(a))

APÊNDICE A – Artigo científico

The association of exercise test variables with long-term mortality in patients with chronic Chagas disease

Rudson Santos da Silva MSc^a, Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes MD PhD, Jerome L Fleg MD^c, Marcelo Carvalho Vieira MSc^{a,d}, Isis Gabrielli Gomes Xavier MSc^a, Henrique Silveira Costa PhD^e, Roberto Magalhães Saraiva MD PhD^a, Andréa Silvestre de Sousa MD PhD^a, Sérgio Salles Xavier MD PhD^{a,f}, Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno MD PhD^a, Mauro Felipe Felix Mediano PhD^{a,b}

^a Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil;

^b Department of Research and Education, National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, Brazil

^c National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States

^d Center for Cardiology and Exercise, Aloysio de Castro State Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, Brazil

^e Physical Therapy Department, Federal University of Jequitinhonha and Mucuri Valleys, Diamantina, MG, Brazil

^f Clementino Fraga Filho University Hospital, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Funding

This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro, FAPERJ, Brazil

Corresponding Author

Mauro Felipe Felix Mediano

Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation,

Rio de Janeiro, Brazil

21040-900

Email: mauro.mediano@ini.fiocruz.br; mffmediano@gmail.com

ABSTRACT

The identification of prognostic variables obtained in the exercise test (ET) that are associated with the risk of death is clinically relevant and would provide additional information for management of patients with Chagas disease (CD). The objective of the present study was to evaluate the association of ET variables with mortality in patients with chronic CD. This retrospective longitudinal observational study included 232 patients (median age 46.0 years; 50% women) with CD followed at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Disease (Rio de Janeiro, Brazil) that performed an ET between 1989 and 2000. The outcome of interest was all-cause mortality. There were 86 deaths (37.1%) during a median follow-up of 19.8 years (IQR 25%-75% 6.9 to 26.5), resulting in 21.8 per 1,000 patients/year incidence rate. The ET variables associated with mortality after adjustments for potential confounders were estimated $VO_2\max$ (HR 0.97; 95%CI 0.95 to 0.99), increased diastolic blood pressure response during exercise (Δ DBP) (HR 1.03; 95%CI 1.01 to 1.05), ventricular tachycardia at rest (HR 5.20; 95%CI 1.49 to 18.13), during exercise (HR 2.47; 95%CI 1.33 to 4.57), and during recovery (HR 3.28; 95%CI 1.44 to 7.47), and ventricular extrasystoles during recovery (HR 2.04; 1.21 to 3.44). The optimal estimated $VO_2\max$ cutoff value obtained in the ROC curve analysis was $31.3 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, with estimated $VO_2\max \geq 31.3 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ significantly associated with a lower mortality risk in the adjusted analysis (HR 0.55; 95%CI 0.33 to 0.90). Our findings suggest that ET provides important prognostic value for mortality risk assessment in patients with CD. Lower estimated $VO_2\max$, increased Δ DBP during exercise, presence of ventricular tachycardia at rest, during exercise, and recovery, and ventricular extrasystoles during recovery were the variables associated with an increased mortality risk in patients with CD. Intervention strategies aimed to increase $VO_2\max$ may potentially have an impact on longevity of patients with CD and require further investigation.

Key words: Chagas Disease, Mortality, Prognosis, $VO_2\max$, Oxygen Consumption.

Introduction

Chagas disease (CD) is an important public health problem that affects approximately 6 million people worldwide, most of them living in Latin America, but also with cases in United States, Europe, and Oceania (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2019). It is responsible for loss of more than 800,000 disability-adjusted life-years and a global economic loss of approximately US\$ 850 million per year (LEE et al., 2013). The cardiac form, also known as Chagas cardiomyopathy (ChC), is considered the most severe clinical presentation of chronic CD, being responsible for the highest morbidity and mortality rates associated with CD. ChC is characterized by decreased functional capacity, arrhythmias, thromboembolic events, and heart failure (DIAS et al., 2016; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018; COSTA et al., 2018a).

The exercise test (ET) is an important tool to assess maximal functional capacity (VO_{2max}) and prognosis in both healthy individuals and patients with a variety of chronic conditions, with greater functional capacity associated with lower mortality rates (MYERS et al., 2002; FLETCHER et al., 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2015). It is a feasible and low-cost evaluation method that can be easily implemented in clinical practice. However, although ET is a well-recognized tool for the assessment of functional capacity and risk stratification of patients with a wide variety of clinical conditions, studies evaluating the prognostic value of ET in patients with CD remain unknown. A recent systematic review aimed to explore the general aspects and prognostic value of exercise tests in patients with CD called attention to the scarcity of studies evaluating the prognostic value of ET in patients with CD, most of them presenting conflicting results and limited by the short-term follow-up and small sample sizes that included only patients with ChC (COSTA et al., 2020).

Therefore, the identification of prognostic variables obtained in the ET that are associated with a greater risk of death is clinically relevant and can provide additional information to improve the management of patients with CD (NUNES et al., 2008, 2010). Therefore, the objective of this study was to evaluate the association of ET variables with mortality rates in patients with chronic CD.

Methods

This is a retrospective longitudinal observational study including patients with CD, confirmed by two serological methods (indirect immunofluorescence and enzyme linked immunosorbent assay), followed at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Disease (INI/Fiocruz), a national reference center for treatment and research of infectious and tropical diseases in Brazil. Patients were referred to perform the ET evaluation between 1989 and 2000. Those who did not undergo at least one medical appointment after the ET, those with clinical contraindications to perform the ET, and those who did not complete the ET for any reason, were excluded. This study was submitted and approved by the INI/Fiocruz Research Ethics Committee (CAAE: 27576620.0.0000.5262).

ET

ET were mostly performed in two outpatient clinics using a treadmill (INI/Fiocruz) or cycle ergometer (Clementino Fraga Filho Hospital/ UFRJ). Patients with any walking limitation (e.g osteoarticular pain) were advised to perform the test on the cycle ergometer. The ET protocols used during the treadmill tests were Bruce, Naughton and Astrand, whereas the ET protocols used during the cycle ergometer tests were Bruce, Ramp and Jones. The choice of ET protocol took into consideration the clinical and functional condition of each patient in order to

achieve the maximal exercise effort in a period between 8 and 12 minutes (FLETCHER et al., 2013).

Variables of interest were collected using the ET physical forms of each patient. The electrocardiographic (ECG) findings were continuously assessed to detect ST-segment abnormalities, supraventricular extrasystoles (SVEs), supraventricular tachycardia (SVT), ventricular extrasystoles (VEs), and ventricular tachycardia (VT) (BLACKBURN et al., 1960; PRINEAS; CROW; ZHANG, 2010). Heart rate (HR) was recorded at rest (HR_{rest}), during maximal exercise (HR_{max}) and after 1-minute recovery (HR_{rec}). Chronotropic deficit was determined by the inability to reach 85% of HR_{max} predicted for age following the Karvonen formula $(220 - \text{age})$ (LAUER et al., 1999). A reduction in the HR ≤ 12 beats after 1-minute recovery (HR_{rec}) was used to characterize a decreased parasympathetic activity (COLE; LAUER, 1999). The ECG and systolic [SBP] and diastolic [DBP] blood pressure) variables were recorded at rest, during exercise and through 5 minutes of recovery after exercise cessation. The double product was calculated as the product of the SBP times HR. The VO₂max (mL/kg/min) was indirectly estimated by a specific formula depending on the ergometer and the protocol used during the test (PER-OLOF ASTRAND, 1952; BRUCE; KUSUMI; HOSMER, 1973; NAUGHTON; PATTERSON; FOX, 1971; JONES et al., 1985; BELTZ et al., 2016). The metabolic equivalent (MET) was calculated as a multiple of the basal metabolic rate. Functional aerobic impairment (FAI) was calculated as the difference between the estimated and expected functional capacity for the age and sex, expressed in percentage. Categories of cardiorespiratory fitness (CF) according to age and sex were determined following the American Heart Association classification (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1972).

Outcome

The outcome of interest was all-cause mortality. Death status was ascertained until October 31, 2020 using personal information (patient's and parents' name, date of birth, or the number of federal identification document) through review of the INI/Fiocruz electronic medical records, online consultation of the mortality database system of the Department of Justice and Department of Health (SES/RJ) from the State of Rio de Janeiro, and through telephone contact with patients or their relatives when available. Follow-up period was measured from the date of the exercise test until the occurrence of event (death) or the last medical appointment, including those who lost to follow-up, at which point follow-up was censored.

Covariates

Covariates were collected from INI/Fiocruz electronic medical records that included demographic and clinical information at the time of ET. The main covariates obtained from medical records comprised age, sex, self-reported race, and presence of ChC. Information on left ventricular ejection fraction (LVEF) within the 6 months before or after the ET were also obtained. LVEF was measured with transthoracic echocardiogram using the Teicholz method by a single trained evaluator.

Statistical analysis

Continuous data were presented as median (interquartile range 25%-75%) and categorical variables were presented as number of observations (percentages). Baseline comparisons between groups of patients were performed using the Mann-Whitney test for continuous and Chi-squared test for categorical variables. Cumulative incidence (expressed by the number of patients that presented the outcome divided by the total number of patients during the follow-up) and the incidence rate (expressed as the number of patients that presented the

outcome divided by the time of exposure of each individual) were described in the incidence analysis. Cox proportional hazards models were used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CI) for the association between ET variables and death. Models were fitted without adjustments, as well as adjusted for potential confounders including age, sex, race, presence of CD cardiac manifestation, and LVEF. Schoenfeld residuals tests were performed to evaluate proportional hazard assumptions. The predictive value of Cox survival models was assessed using the Harrell's C indexes. The variance inflation factor (VIF) for the covariates included in the adjusted models was 1.06, suggesting no multicollinearity problems. Sensitivity analyses including the type of ET ergometer (treadmill or cycle ergometer) as a covariate were also conducted.

A receiver operating curve was generated to determine the optimal cutoff points for the continuous variables that were statistically associated with death in the adjusted Cox model, with optimal cutoff (c) points being determined by Youden Index (J), that provides the best tradeoff between sensitivity and specificity according to the following formula: $J = \max_c (SE_c + SP_c - 1)$. Kaplan-Meier survival curves were constructed and compared using the log-rank test. Data analysis were performed using Stata 13.0 statistical software (CollegeStation, TX: StataCorp LP) with 2-tailed significance level of $p \leq 0.05$ for all analyses.

Results

Of the 244 eligible patients, 12 were excluded following the pre-defined exclusion criteria, leaving a final sample of 232 patients (Figure 1). The characteristics of the study sample are depicted in Table 1, overall and stratified by survival status. The median age was 46.0 years. There was a balanced distribution of sex (50% women). White (44.4%) and mulatto (44.0%) were the most common self-reported races. Most patients (68.3%) had cardiac manifestations of CD. The median LVEF was 64.0% (n=218). The median of estimated VO_{2max} was 31.3

mL.kg⁻¹.min⁻¹, with most patients presenting a good or excellent CF classification. Most ET were performed on a treadmill (85.8%, n=199), 95.0% (n=189) of those under Bruce protocol. Estimated VO₂max obtained from treadmill ET was slightly higher in comparison to those obtained in the cycle ergometer (31.5 vs 30.0 mL.kg⁻¹.min⁻¹, respectively; p=0.05). ST segment abnormalities were observed in 3.5% of patients. One-third of patients (34.1%) had arrhythmias at rest (6.5% SVEs, 29.7% VEs, and 2.2% VT), whereas 56.9% presented arrhythmias during the effort (15.1% SVEs, 0.4% SVT, 50.4% VEs, and 9.5% VT), and 44.4% had arrhythmias along the recovery period (12.5% SVEs, 0.9% SVT, 36.6% VEs, and 6.5% VT).

The comparison of baseline characteristics according to survival status is also depicted in Table 2. Patients who died were older (49.0 vs 43.0 years; p<0.001), had a lower functional capacity (estimated VO₂max 30.8 vs 34.1 mL.kg⁻¹.min⁻¹; p=0.01 and METs 8.7 vs 9.7; p=0.01), lower maximal HR (152.0 vs 160.0 bpm; p=0.04), and greater resting SBP (130.0 vs 120.0 mmHg; p=0.04). LVEF was lower among those who died (62.0% vs 65.0; p<0.001). Deceased individuals also had a greater percentage of arrhythmias at rest (47.7% vs 26.0%; p<0.001) and during recovery (65.1% vs 32.2%; p<0.001), with a higher frequency of resting VEs (41.8% vs 22.6%; p=0.002) and VT (4.7% vs 0.7%; p=0.04), exercise VEs (59.3% vs 45.2%; p=0.04) and VT (16.3% and 5.5%; p=0.007), and recovery VEs (57.0% vs 24.7%; p<0.001).

The association between ET variables with death are depicted in Table 2. There were 86 deaths (37.1%) during a median follow-up of 19.8 years (IQR 25%-75% 6.9-26.5), resulting in 21.8 per 1,000 patients/year incidence rate. Sixty-nine patients (29.7%) were censored due to loss of follow-up. The Harrel's C-index for the adjusted Cox models ranged from 0.73 to 0.76. Higher estimated VO₂max was significantly associated with lower mortality rates in both unadjusted (HR 0.97; 95%CI 0.95 to 0.99) and adjusted (HR 0.97; 95%CI 0.94 to 0.99; C-index 0.73) analyses. Greater mortality risk was observed among those with greater ΔDBP during exercise in the adjusted analysis (HR 1.03; 95%CI 1.01 to 1.05; C-index 0.74). Moreover, a

higher mortality risk was observed among those that presented SVEs during recovery (HR 1.86; 95%CI 1.04 to 3.31) in the unadjusted model, that did not remain statistically significant after adjustments. Ventricular arrhythmias (both extrasystoles and tachycardia) at rest, during exercise and recovery were statistically associated with a greater mortality risk in the unadjusted analyses. However, only VT at rest (HR 5.20; 95%CI 1.49 to 18.13; C-index 0.74), during exercise (HR 2.47; 95%CI 1.33 to 4.57; C-index 0.75), and during recovery (HR 3.28; 95%CI 1.44 to 7.47; C-index 0.75), and VEs during recovery (HR 2.04; 95%CI 1.21 to 3.44; C-index 0.76) maintained statistical significance after adjustments for potential confounders. Sensitivity analysis including the type of ET ergometer in the adjusted model provided similar estimates for all studied variables (Table 3).

In the ROC curve analysis, the area under the curve for death identified by estimated VO_2max was 0.60 (95%CI 0.53 to 0.68) in the unadjusted model. The optimal cutoff value to identify an increased risk of death by Youden Index was an estimated $\text{VO}_2\text{max} < 31.3 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ($n=97$), with 67% specificity and 57% sensitivity. The unadjusted Kaplan Meier analysis demonstrated a lower survival ($p=0.001$) for those with an estimated $\text{VO}_2\text{max} < 31.3 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ in comparison to those with estimated $\text{VO}_2\text{max} \geq 31.3 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (Figure 2). Both unadjusted (HR 0.50; 95%CI 0.32 to 0.76; $p=0.02$) and adjusted (HR 0.55; 95%CI 0.33 to 0.90; $p=0.02$; C-index 0.74) Cox regression models confirmed this association, with those in the higher category of estimated VO_2max having a significant lower risk of death than those in the lower category.

Discussion

The present study demonstrated the important prognostic value of ET in patients with CD, with estimated VO_2max , ΔDBP during exercise, the presence of VT at rest, during exercise, and recovery, and VEs during recovery independently associated with high mortality rates in a

long-term follow-up (median of 20 years). The optimal cutoff point for estimated VO_2max with the best tradeoff between sensitivity and specificity was $31.3 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, with a significant lower survival among those patients with estimated VO_2max below this cutoff value.

ET is a widely used method to evaluate clinical, hemodynamic, and electrocardiographic responses to exercise, providing important prognostic information in a variety of clinical conditions (COLE; LAUER, 1999; MYERS et al., 2002; MORA et al., 2003; KETHEYIAN et al., 2016). However, only few studies were conducted in patients with CD, mostly limited by the small sample sizes, short-term follow-up, and restriction to patients with ChC (COSTA et al., 2020). For instance, a recent study including 49 ChC patients with impaired LVEF found that a decreased VO_2max was significantly associated with an increased cardiovascular mortality during a mean follow-up period of 39 months. This study also suggested a VO_2 cut-point of $25 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, but no significant difference in cardiovascular mortality between those below and above this cutoff point was observed in the Kaplan Meier survival analysis (p-value=0.36) (COSTA et al., 2018b). On the other hand, a later prospective observational longitudinal study with 75 ChC patients conducted by the same research group did not find any significant association between VO_2max and a composite outcome of cardiovascular events including cardiovascular death, heart transplantation, or ischemic event in a 41 months follow-up (COSTA et al., 2019).

Studies that directly evaluated VO_2max by analysis of breathing gases during cardiopulmonary exercise testing (CPET) demonstrated a beneficial association of higher VO_2max and lower incidence of adverse health outcomes (MADY et al., 1994; RITT et al., 2013; SOUZA et al., 2015). However, CPET is a relatively expensive method that requires specialized equipment and personnel, limiting its application to patients with low socioeconomic status, a common characteristic of patients with CD that live in endemic regions (VENTURA-GARCIA et al., 2013; HASSLOCHER-MORENO et al., 2021b). Conversely, ET

is a low cost and accessible method that allows a reliable and inexpensive prognostic evaluation that can be easily implemented in clinical facilities located in low-income areas where CPET is not available.

The median estimated VO_2max in the present study, as well as the suggested cutoff point for discriminating mortality, was higher in comparison to other studies that included only ChC patients with similar age and sex distribution. This difference may be attributed to the inclusion of patients with the indeterminate form of CD, without any structural cardiac disease that negatively impacts functional capacity. Therefore, the results from the present study may provide a more reliable estimate about the prognostic effects of ET in the overall CD population, not limited to those patients that have structural cardiomyopathy. This is important considering that most patients with CD presents the indeterminate form (about 70%) (MAGUIRE et al., 1987; CUCUNUBÁ et al., 2016).

Another variable that was independently associated with greater mortality rates was an increased ΔDBP during exercise. Sheps et al. (1979) demonstrated that an abnormal diastolic blood pressure response during treadmill exercise was associated with a greater frequency of coronary artery disease and left ventricular contraction abnormalities. However, other studies investigating the prognostic value of abnormal DBP responses to exercise did not demonstrate any significant association with mortality rates. For example, Sydó et al. (2018) studied 20,000 patients with no previous history of cardiovascular diseases and found no association between DBP responses during the ET and mortality over an average follow-up of 12 years. This result is in accordance with those observed by Myers et al (2002) that examined the prognostic value of ET in healthy men and patients with cardiovascular diseases and found no significant association between DBP response and mortality. Increased DBP responses to exercise may be a result of increased arterial stiffness and endothelial dysfunction, which are considered early signs of atherosclerotic vascular disease (WEBB, 2020; NÜRNBERGER et al., 2003).

Considering the change in the epidemiological profile of patients with CD over recent decades, in which most of them migrated from rural to urban areas, facilitating exposure to inadequate lifestyle habits not previously common in this population, it is reasonable to speculate that an exaggerated increase in DBP during exercise could be associated with early vascular abnormalities that increased the risk of death in this population (THANASSOULIS et al., 2012).

The results from the present study indicates that VT (both at rest, during exercise, and recovery) have an independent prognostic value for death in patients with ChC. Previous studies have demonstrated the prognostic value of VT at rest in patients with ChC (CARVALHO FILHO et al., 2007), with non-sustained VT being one of the variables included in a validated risk score for predicting death in ChC (RASSI et al., 2006). The reentrant circuit that causes VT and cardiac dysautonomia, a typical finding in CD, may be related to the pathogenesis and increased mortality risk associated with VT in CD (BARBOSA et al., 2015).

The literature on the prognostic value of exercise-induced ventricular arrhythmias has been controversial, with only few studies conducted in patients with CD (ZICKER et al., 1990; VIOTTI et al., 2005; MORISE, 2011; PEDROSA et al., 2011; MARINE et al., 2013). Similar to our results, the presence of VT during the ET was associated with an increased sudden death risk in a previous study that included 69 ChC patients followed over a mean period of 24 months (DE PAOLA et al., 1995), in which sudden cardiac death was more frequently observed among patients that presented VT during the ET (n=44) in comparison to those without VT (16% vs 0%; $p<0.05$). Moreover, ventricular arrhythmias during recovery (both VT and VEs) were associated with increased mortality, that has already been previously demonstrated in non-CD individuals (DEWEY, 2008). Frolkis et al. investigated the association between ventricular arrhythmias during exercise and recovery with all-cause mortality in 29,244 patients with known or suspected coronary artery disease that underwent an ET. During a mean follow-up of 5.3 years, there were 1,862 deaths. After adjustment for potential confounders, the presence of

ventricular arrhythmia during recovery was associated with an increased all-cause mortality risk (HR 1.6; 95% CI 1.3 to 1.9), with no significant association for the presence of ventricular arrhythmias during the exercise (FROLKIS, 2003). Therefore, in this large cohort study, ventricular arrhythmia during recovery was a better predictor of an increased risk of death than ventricular arrhythmia during exercise.

The present study has some limitations. The retrospective design precluded us from obtaining information of some potential covariates that may result in potential residual confounding. In addition, the large percentage of censored information due to losses to follow-up may have introduced selection bias. However, the results obtained in the present study are in accordance with others that previously investigated the prognostic value of ET, reinforcing the importance of exercise capacity, indexed by estimated VO_{2max} , on prediction of mortality risk. Information about factors that may have changed over the time were not obtained (e.g. availability and access of healthcare, behavioral and sociodemographic risk factors, alternative treatments and point of intervention). However, we believe that these changes would have occurred in a similar frequency in the entire cohort, providing a non-differential error. On the other hand, our study is strengthened for long-term follow-up and the relatively high sample size allowing a more reliable evaluation of the prognostic value of ET in patients with CD.

To conclude, our findings suggest that ET has important prognostic value for assessment of mortality risk in patients with CD. Lower estimated VO_{2max} , increased ΔDBP during exercise, presence of VT at rest, during exercise, and recovery, and VEs during recovery were the variables associated with an increased mortality risk in patients with CD. Intervention strategies aimed to increase VO_{2max} may potentially increase longevity of patients with CD and requires further investigation.

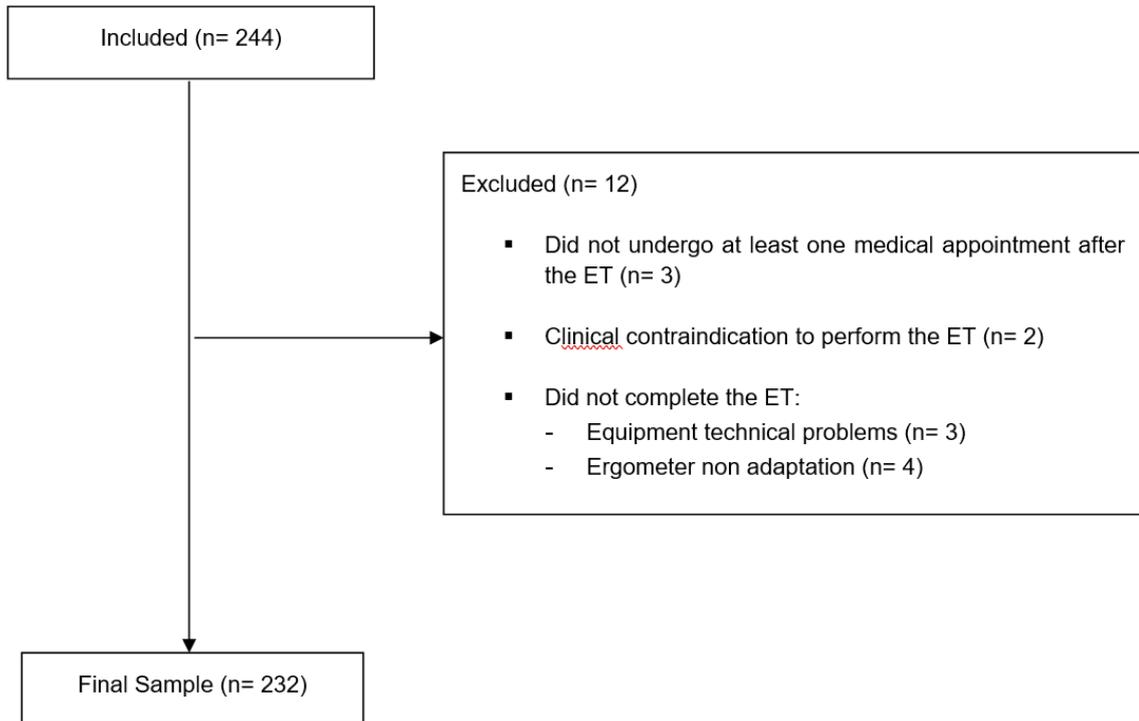
Figure 1. Study flowchart of included patients

Table 1 - Baseline characteristics of patients (total and stratified by survival status) (n=232).

Variable	Median (IQR25% to 75%) or Frequency (%)			
	Total	Deceased (n=86; 37.1%)	Non-deceased (n= 146; 62.9%)	<i>p</i> - <i>value</i> *
Age (years)	46.0 (39.0 to 52.0) n=232	49.0 (42.0 to 57.0) n=86	43.0 (36.0 to 51.0) n=146	<0.001
Women (n=232)	116 (50.0)	42 (48.80)	74 (50.70)	0.79
Race (n=232)				
White	103 (44.4)	40 (46.5)	63 (43.2)	0.85
Brown	102 (44.0)	37 (43.0)	65 (44.5)	
Black	27 (11.6)	9 (10.5)	18 (12.3)	
Body mass index (Kg/m ²)	24.7 (22.4 to 27.5) n=148	24.8 (23.0 to 27.3) n=46	24.7 (22.3 to 27.6) n=102	0.85
Clinical presentation (n= 230)				
Indeterminate	65 (28.3)	17 (20.0)	48 (33.1)	0.20
Cardiac	157 (68.3)	65 (76.5)	92 (63.4)	
Digestive	3 (1.3)	1 (1.20)	2 (1.4)	
Cardiodigestive	5 (2.1)	2 (2.3)	3 (2.1)	
VO ₂ max (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	31.3 (24.5 to 39.2) n=232	30.8 (24.6 to 37.4) n=86	34.1 (24.8 to 41.4) n=146	0.01
FAI (%)	-0.2 (-16.3 to 17.7) n=232	2.4 (-17.4 to 17.9) n=86	-1.5 (-16.3 to 16.4) n=146	0.60
METs	8.9 (7.0 to 11.3) n=232	8.70 (7.0 to 10.7) n=86	9.7 (7.7 to 11.8) n=146	0.01
Resting HR (bpm)	75.0 (67.0 to 85.0) n=227	74.0 (66.0 to 82.0) n=85	75.5 (68.0 to 86.0) n=142	0.09
Maximal HR (bpm)	155.0 (139.0 to 170.0) n=229	152.0 (135.0 to 164.0) n=85	160.0 (140.0 to 173.0) n=144	0.04
ΔHR during Exercise	78.0 (60.0 to 93.0) n=226	78.0 (60.5 to 90.0) n=84	79.0 (59.0 to 95.0) n=142	0.43
Chronotropic deficit (HRmax <85%) (n=229)	82 (35.8)	28 (32.9)	54 (37.5)	0.49
Recovery HR at 1 st minute (bpm)	121.0 (104.5 to 137.0) n=220	120.0 (103.0 to 133.0) n=85	122.0 (106.0 to 142.0) n=135	0.14
ΔHR during Recovery (bpm)	-30.0 (-42.0 to -21.0) n=219	-30.0 (-40.0 to -23.0) n=84	-30.0 (-43.0 to -21.0) n=134	0.70
ΔHR during Recovery ≤12bpm (n=219)	16 (7.3)	7 (8.3)	9 (6.7)	0.65

Resting SBP (mmHg)	120.0 (110.0 to 140.0) n=230	130.0 (120.0 to 140.0) n=85	120.0 (110.0 to 130.0) n=145	0.04
Resting DBP (mmHg)	80.0 (80.0 to 90.0) n=230	80.0 (80.0 to 90.0) n=85	80.0 (70.0 to 90.0) n=145	0.20
Maximal SBP (mmHg)	170.0 (150.0 to 187.5) n=216	170.00 (150.0 to 200.0) n=78	165.00 (150.0 to 180.0) n=138	0.25
Maximal DBP (mmHg)	80.0 (80.0 to 90.0) n=216	80.0 (80.0 to 90.0) n=78	80.0 (80.0 to 90.0) n=138	0.03
Δ SBP during Exercise (mmHg)	40.0 (30.0 to 60.0) n=215	40.0 (30.0 to 60.0) n=77	40.0 (30.0 to 60.0) n=138	0.90
Δ DBP during Exercise (mmHg)	0.0 (0.0 to 10.0) n=215	0.00 (0.0 to 10.0) n=77	0.0 (0.0 to 10.0) n=138	0.22
Double Product (mmHg.bpm)	26530 (21560 to 30240) n=214	26720 (21000 to 30600) n=77	26460 (22100 to 30000) n=137	0.97
Cardiorespiratory Fitness Level (AHA) (n=231)				
Very Poor and Poor	43 (18.6)	17 (19.8)	26 (17.9)	0.52
Regular	68 (29.4)	29 (33.7)	39 (26.9)	
Good and Excellent	120 (52.0)	40 (46.5)	80 (55.2)	
LVEF (Teicholz, %)	64.0 (58.0 to 68.0) n=218	62.0 (45.0 to 66.0) n=84	65.0 (61.0 to 69.0) n=134	0.001
ST-segment abnormalities (n=232)	8 (3.5)	3 (3.5)	5 (3.4)	0.98
Resting ECG arrhythmia (n=232)	79 (34.1)	41 (47.7)	38 (26.0)	0.001
Exercise ECG arrhythmia (n=232)	132 (56.9)	56 (65.1)	76 (52.1)	0.06
Recovery ECG arrhythmia (n=232)	103 (44.4)	56 (65.1)	47 (32.2)	<0.001
Supraventricular arrhythmia (n=232)				
Resting SVEs	15 (6.5)	7 (8.1)	8 (5.5)	0.43
Resting SVT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Exercise SVEs	35 (15.1)	11 (12.8)	24 (14.4)	0.45
Exercise SVT	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.44
Recovery SVEs	29 (12.5)	14 (16.3)	15 (10.3)	0.18
Recovery SVT	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.28
Ventricular arrhythmia (n=232)				
Resting VEs	69 (29.7)	36 (41.8)	33 (22.6)	0.002
Resting VT	5 (2.2)	4 (4.7)	1 (0.7)	0.04
Exercise VEs	117 (50.4)	51 (59.3)	66 (45.2)	0.04

Exercise VT	22 (9.5)	14 (16.3)	8 (5.5)	0.007
Recovery VEs	85 (36.6)	49 (57.0)	36 (24.7)	<0.001
Recovery VT	15 (6.5)	8 (9.3)	7 (4.8)	0.18

VO₂: Oxygen Consumption; FAI: Functional Aerobic Impairment; SBP: Systolic Blood Pressure; DBP: Diastolic Blood Pressure; HR: Heart Rate; MET: Metabolic Equivalent; AHA: American Heart Association; ΔHR: heart rate variation; ΔSBP: Systolic Blood Pressure Variation; ΔDBP: Diastolic Blood Pressure Variation; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; SVEs: Supraventricular extrasystoles; SVT: Supraventricular tachycardia; VEs: Ventricular extrasystoles; VT: Ventricular tachycardia

Table 2. Unadjusted and adjusted associations between ET variables with death.

Variable	Unadjusted			Adjusted*			Harrel's C-Index **
	HR	95%CI	<i>p-value</i>	HR	95%CI	<i>p-value</i>	
VO ₂ max (ml/kg/min)	0.97	(0.95 to 0.99)	0.02	0.97	(0.94 to 0.99)	0.04	0.73
FAI (%)	1.00	(0.99 to 1.01)	0.50	1.01	(1.00 to 1.02)	0.06	0.73
Resting HR (bpm)	0.99	(0.98 to 1.01)	0.17	1.00	(0.99 to 1.01)	0.88	0.73
Maximal HR (bpm)	1.00	(0.99 to 1.01)	0.32	1.00	(0.99 to 1.01)	0.71	0.73
ΔHR during exercise (bpm)	1.00	(0.99 to 1.01)	0.877	1.00	(0.99 to 1.01)	0.75	0.73
Chronotropic deficit (HRmax<85%)	0.85	(0.54 to 1.35)	0.50	0.83	(0.51 to 1.37)	0.47	0.73
Recovery HR at 1 st minute (bpm)	0.99	(0.98 to 1.01)	0.20	1.00	(0.99 to 1.01)	0.60	0.75
ΔHR during Recovery	1.00	(0.99 to 1.02)	0.48	1.00	(0.98 to 1.01)	0.81	0.74

Δ HRR Recovery \leq 12 bpm	1.22	(0.56 to 2.64)	0.62	1.42	(0.60 to 3.34)	0.43	0.74
Resting SBP (mmHg)	1.01	(1.00 to 1.02)	0.21	1.00	(0.99 to 1.02)	0.40	0.74
Resting DBP (mmHg)	1.01	(0.99 to 1.03)	0.24	1.01	(0.99 to 1.03)	0.44	0.74
Maximal SBP (mmHg)	1.00	(0.99 to 1.01)	0.71	1.00	(0.99 to 1.01)	0.55	0.74
Maximal DBP (mmHg)	1.01	(0.99 to 1.02)	0.27	1.01	(0.99 to 1.03)	0.17	0.74
Δ SBP during Exercise (mmHg)	0.99	(0.98 to 1.00)	0.30	0.99	(0.98 to 1.01)	0.50	0.74
Δ DBP during Exercise (mmHg)	1.01	(0.98 to 1.03)	0.57	1.03	(1.01 to 1.05)	0.04	0.74
Double Product (mmHg.bpm)	1.00	(0.99 to 1.00)	0.44	1.00	(1.00 to 1.00)	0.95	0.73
Cardiorespiratory fitness (AHA)							
Very Poor and Poor	Reference						
Regular	1.12	(0.61 to 2.03)	0.72	1.04	(0.55 to 1.96)	0.90	0.74
Good and Excellent	0.81	(0.46 to 1.44)	0.48	0.71	(0.39 to 1.31)	0.28	
ST-segment abnormalities	1.25	(0.39 to 3.96)	0.71	1.25	(0.38 to 4.12)	0.72	0.74
Supraventricular arrhythmias							
Resting SVEs	2.12	(0.97 to 4.59)	0.06	1.48	(0.62 to 3.59)	0.38	0.74
Resting ST [†]	--	--	--	--	--	--	--
Exercise SVEs	0.85	(0.45 to 1.60)	0.62	0.86	(0.43 to 1.72)	0.67	0.74

Exercise ST [†]	--	--	--	--	--	--	--
Recovery SVEs	1.86	(1.04 to 3.31)	0.04	1.13	(0.62 to 2.05)	0.68	0.74
Recovery ST [†]	--	--	--	--	--	--	--
Ventricular arrhythmias							
Resting VEs	2.19	(1.42 to 3.37)	<0.001	1.36	(0.83 to 2.25)	0.22	0.74
Resting VT	26.8	(8.27 to 86.88)	<0.001	5.20	(1.49 to 18.13)	0.01	0.74
Exercise VEs	1.74	(1.13 to 2.68)	0.01	1.09	(0.67 to 1.79)	0.72	0.74
Exercise VT	4.13	(2.30 to 7.42)	<0.001	2.47	(1.33 to 4.57)	0.004	0.75
Recovery VEs	3.52	(2.27 to 5.44)	<0.001	2.04	(1.21 to 3.44)	0.007	0.76
Recovery VT	3.93	(1.87 to 8.26)	<0.001	3.28	(1.44 to 7.47)	0.005	0.75

VO₂: Oxygen Consumption; FAI: Functional Aerobic Impairment; SBP: Systolic Blood Pressure; DBP: Diastolic Blood Pressure; HR: Heart Rate; MET: Metabolic Equivalent; AHA: American Heart Association; Δ HR: heart rate variation; Δ SBP: Systolic Blood Pressure Variation; Δ DBP: Diastolic Blood Pressure Variation; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction

* Cox regression model adjusted for age, sex, race, presence of CD cardiac form, and LVEF

** Harrel's C-Index for the adjusted model

[†] Non-valid HR estimates due to zero counts in at least one of the groups [†]

Table 3. Sensitivity analysis for the association between ET variables and death, including the type of ergometer (treadmill or cycle ergometer) as a covariate.

Variable	Adjusted*		
	HR	95%CI	<i>P</i> -value
VO ₂ max (ml/kg/min)	0.97	(0.94 to 0.99)	0.05
FAI (%)	1.01	(1.00 to 1.02)	0.07
Resting HR (bpm)	1.00	(0.99 to 1.02)	0.83
Maximal HR (bpm)	1.00	(0.99 to 1.01)	0.65
ΔHR during exercise (bpm)	1.00	(0.99 to 1.01)	0.72
Chronotropic deficit (HR _{max} <85%)	0.81	(0.49 to 1.34)	0.42
Recovery HR at 1 st minute (bpm)	0.99	(0.99 to 1.01)	0.65
ΔHR during Recovery	1.00	(0.98 to 1.01)	0.82
ΔHR Recovery ≤ 12 bpm	1.40	(0.59 to 3.32)	0.44
Resting SBP (mmHg)	1.01	(0.99 to 1.02)	0.43
Resting DBP (mmHg)	1.01	(0.99 to 1.03)	0.46

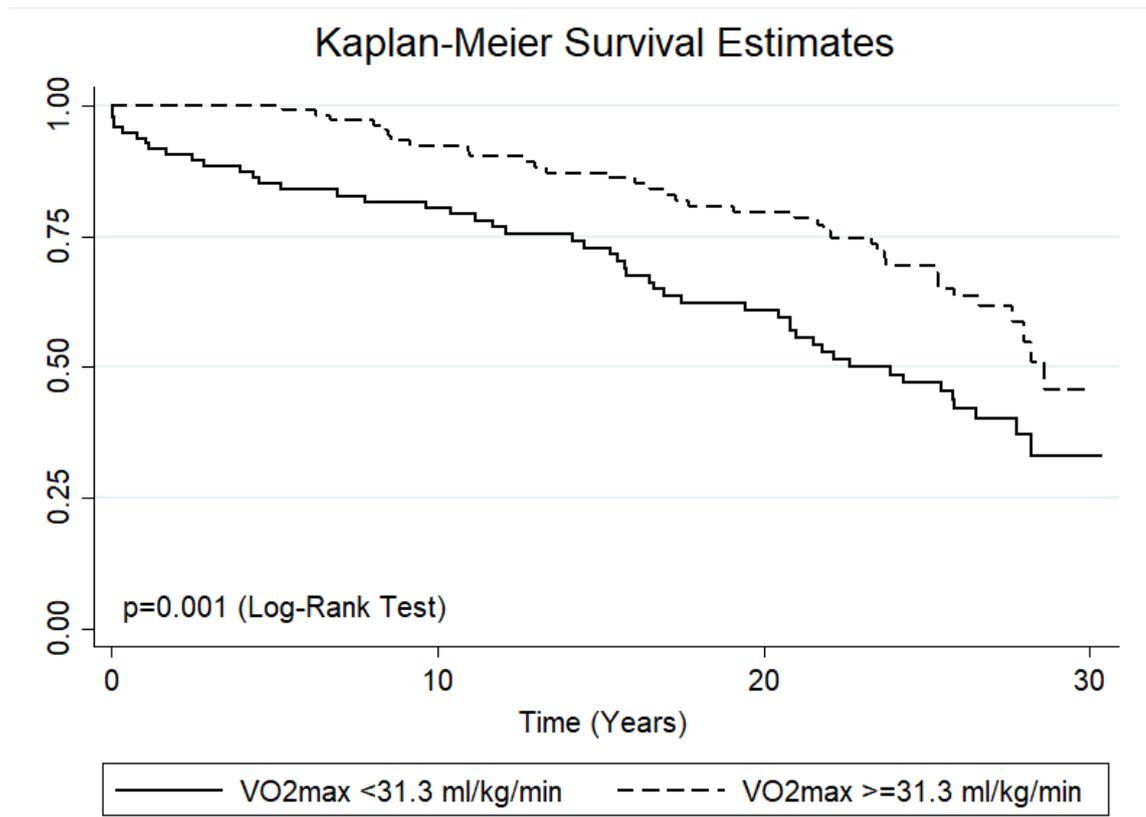
Maximal SBP (mmHg)	0.99	(0.99 to 1.01)	0.47
Maximal DBP (mmHg)	1.01	(0.99 to 1.03)	0.19
Δ SBP during Exercise (mmHg)	1.00	(0.98 to 1.01)	0.44
Δ DBP during Exercise(mmHg)	1.03	(1.00 to 1.05)	0.04
Double Product (mmHg.bpm)	1.00	(0.99 to 1.00)	0.97
Cardiorespiratory fitness (AHA)			
Regular	1.04	(0.55 to 1.96)	0.89
Good and Excellent	0.71	(0.38 to 1.33)	0.28
ST-segment abnormalities (n=232)	1.23	(0.37 to 4.07)	0.73
Supraventricular arrhythmia (n=232)			
Resting SVEs	1.52	(0.63 to 3.70)	0.35
Resting SVT [†]	--	--	--
Exercise SVEs	0.88	(0.44 to 1.76)	0.71
Exercise SVT [†]	--	--	--
Recovery SVEs	1.14	(0.63 to 2.08)	0.66
Recovery SVT [†]	--	--	--
Ventricular arrhythmia (n=232)			
Resting VEs	1.36	(0.83 to 2.24)	0.23

Resting VT	5.30	(1.52 to 18.52)	0.009
Exercise VEs	1.08	(0.66 to 1.77)	0.75
Exercise VT	2.57	(1.38 to 4.80)	0.003
Recovery VEs	2.08	(1.23 to 3.51)	0.006
Recovery VT	3.25	(1.42 to 7.43)	0.005

VO₂: Oxygen Consumption; FAI: Functional Aerobic Impairment; SBP: Systolic Blood Pressure; DBP: Diastolic Blood Pressure; HR: Heart Rate; MET: Metabolic Equivalent; AHA: American Heart Association; Δ HR: heart rate variation; Δ SBP: Systolic Blood Pressure Variation; Δ DBP: Diastolic Blood Pressure Variation; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction;

* Cox regression model adjusted for age, sex, race, presence of CD cardiac form, LVEF, and type of ergometer

[†] Non-valid HR estimates due to zero counts in at least one of the groups

Figure 2. Kaplan-Meier survival curves according to VO₂max categories.

References

- AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Exercise Testing and Training of Apparently Healthy Individuals: A Handbook for Physicians**. New York, NY: American Heart Association, 1972.
- BARBOSA, M. P. T. et al. Ventricular arrhythmias in Chagas disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 1, p. 4–10, 13 fev. 2015.
- BELTZ, N. M. et al. Graded Exercise Testing Protocols for the Determination of VO₂ max: Historical Perspectives, Progress, and Future Considerations. **Journal of Sports Medicine**, v. 2016, p. 1–12, 2016.
- BLACKBURN, H. et al. The Electrocardiogram in Population Studies: A Classification System. **Circulation**, v. 21, n. 6, p. 1160–1175, jun. 1960.
- BRUCE, R. A.; KUSUMI, F.; HOSMER, D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. **American Heart Journal**, v. 85, n. 4, p. 546–562, abr. 1973.
- CARVALHO FILHO, H. A. et al. Independent Prognostic Value of Nonsustained Ventricular Tachycardia in the Chronic Phase Of Chagas' Disease. **Rev SOCERJ**, v. 20, n. 6, p. 395–405, nov. 2007.
- COLE, C. R.; LAUER, M. S. Heart-Rate Recovery Immediately after Exercise as a Predictor of Mortality. **Heart**, v. 341, n. 18, p. 1351–1357, 1999.
- COSTA, H. S. et al. Reduced functional capacity in patients with Chagas disease: a systematic review with meta-analysis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 4, p. 421–426, ago. 2018a.
- COSTA, H. S. et al. Prognostic value of serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with Chagas cardiomyopathy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 10, 20 ago. 2018b.
- COSTA, H. S. et al. The prognostic value of health-related quality of life in patients with Chagas heart disease. **Quality of Life Research**, v. 28, n. 1, p. 67–72, jan. 2019.
- COSTA, H. S. et al. Exercise tests in Chagas cardiomyopathy: an overview of functional evaluation, prognostic significance, and current challenges. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. e20200100, 2020.
- CUCUNUBÁ, Z. M. et al. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. **Parasites & Vectors**, v. 9, p. 42, 27 jan. 2016.
- DE PAOLA, A. A. et al. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. **Heart**, v. 74, n. 3, p. 293–295, 1 set. 1995.

DEWEY, F. E. Ventricular Arrhythmias During Clinical Treadmill Testing and Prognosis. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 2, p. 225, 28 jan. 2008.

DIAS, J. C. P. et al. 2 nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. suppl 1, p. 3–60, dez. 2016b.

FLETCHER, G. F. et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 128, n. 8, p. 873–934, 20 ago. 2013.

FROLKIS, J. P. Frequent Ventricular Ectopy after Exercise as a Predictor of Death. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 9, p. 781–790, 2003.

HASSLOCHER-MORENO, A. M. et al. Temporal changes in the clinical-epidemiological profile of patients with Chagas disease at a referral center in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, n. e0040-2021, p. 1–7, 2021b.

JONES, N. L. et al. Normal Standards for an Incremental Progressive Cycle Ergometer Test. v. 131, n. 5, p. 9, may 1985.

KETEVIAN, S. J. et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 67, n. 7, p. 780–789, 23 fev. 2016.

LAUER, M. S. et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. **JAMA**, v. 281, n. 6, p. 524–529, 10 fev. 1999.

LEE, B. Y. et al. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 4, p. 342–348, abr. 2013.

MADY, C. et al. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**, v. 90, n. 6, p. 3098–3102, dez. 1994.

MAGUIRE, J. H. et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. **Circulation**, v. 75, n. 6, p. 1140–1145, jun. 1987.

MARINE, J. E. et al. Prevalence and Prognostic Significance of Exercise-Induced Nonsustained Ventricular Tachycardia in Asymptomatic Volunteers. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 7, p. 595–600, ago. 2013.

MORA, S. et al. Ability of Exercise Testing to Predict Cardiovascular and All-Cause Death in Asymptomatic Women. **JAMA**, v. 290, n. 12, p. 1600–1607, set. 2003.

MORISE, A. P. Exercise testing in nonatherosclerotic heart disease: hypertrophic cardiomyopathy, valvular heart disease, and arrhythmias. **Circulation**, v. 123, n. 2, p. 216–225, 18 jan. 2011.

MYERS, J. et al. Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. **The New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 11, p. 793–801, 2002.

NAUGHTON, J.; PATTERSON, J.; FOX, S. M. Exercise tests in patients with chronic disease. **Journal of Chronic Diseases**, v. 24, n. 9, p. 519–522, out. 1971.

NUNES, M. DO C. P. et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, v. 127, n. 3, p. 372–379, jul. 2008.

NUNES, M. DO C. P. et al. Predictors of Mortality in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Relevance of Chagas Disease as an Etiological Factor. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, v. 63, n. 7, p. 788–797, jan. 2010.

NÜRNBERGER, J. et al. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. **Journal of Human Hypertension**, v. 17, n. 3, p. 153–158, mar. 2003.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. **Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease**, 2019.

PEDROSA, R. C. et al. Prognostic Value of Exercise-Induced Ventricular Arrhythmia in Chagas' Heart Disease: CHAGAS' HEART DISEASE: EXERCISE-INDUCED ARRHYTHMIA. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 34, n. 11, p. 1492–1497, nov. 2011.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 82–94, jan. 2018.

PER-OLOF ASTRAND. **Experimental studies of Physical working capacity in relation to sex and age**. Copenhagen: Ejnar Munksgaard, 1952.

PRINEAS, R. J.; CROW, R. S.; ZHANG, Z.-M. **The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings**. London: Springer London, 2010.

RASSI, A. et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 8, p. 799–808, 24 ago. 2006.

RITT, L. E. et al. Cardiopulmonary exercise and 6-min walk tests as predictors of quality of life and long-term mortality among patients with heart failure due to Chagas disease. **International Journal of Cardiology**, v. 168, n. 4, p. 4584–4585, out. 2013.

SHEPS, D. S. et al. Exercise-induced increase in diastolic pressure: Indicator of severe coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 43, n. 4, p. 708–712, abr. 1979.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 95, n. (5 supl.1), p. 1–26, 2015.

SOUZA, F. C. DE C. E et al. Chagas' Cardiomyopathy Prognosis Assessment through Cardiopulmonary Exercise Testing. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 28, n. 6, 2015.

- SYDÓ, N. et al. Significance of an Increase in Diastolic Blood Pressure During a Stress Test in Terms of Comorbidities and Long-Term Total and CV Mortality. **American Journal of Hypertension**, v. 31, n. 9, p. 976–980, 3 ago. 2018.
- THANASSOULIS, G. et al. Relations of Exercise Blood Pressure Response to Cardiovascular Risk Factors and Vascular Function in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 125, n. 23, p. 2836–2843, 12 jun. 2012.
- VENTURA-GARCIA, L. et al. Socio-Cultural Aspects of Chagas Disease: A Systematic Review of Qualitative Research. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 9, p. e2410, 12 set. 2013.
- VIOTTI, R. et al. Exercise stress testing as a predictor of progression of early chronic Chagas heart disease. **Heart**, v. 92, n. 3, p. 403–404, 10 out. 2005.
- WEBB, A. J. S. Progression of Arterial Stiffness is Associated With Midlife Diastolic Blood Pressure and Transition to Late-Life Hypertensive Phenotypes. **Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 4 jan. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. v. 6, fev. 2015.
- ZICKER, F. et al. Exercise electrocardiogram tests in manual workers with and without antibodies to *Trypanosoma cruzi*: a population-based study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 6, p. 787–791, nov. 1990.