

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - FACULDADE DE CEILÂNDIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO-SENSU* EM CIÊNCIAS E  
TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

**O COMPORTAMENTO CARDIOVASCULAR PÓS-TESTE ERGOMÉTRICO EM  
PACIENTES COM DIFERENTES ETIOLOGIAS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

**PRISCILLA FLÁVIA DE MELO**

**BRASÍLIA, 2014**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - FACULDADE DE CEILÂNDIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO-SENSU* EM CIÊNCIAS E**  
**TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

**O COMPORTAMENTO CARDIOVASCULAR PÓS-TESTE ERGOMÉTRICO EM**  
**PACIENTES COM DIFERENTES ETIOLOGIAS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

**PRISCILLA FLÁVIA DE MELO**

*Dissertação apresentada à Faculdade da Ceilândia da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde.*

**Orientador:** Prof. Dr. Gerson Cipriano Jr.

**BRASÍLIA, 2014**

## MEMBROS DA BANCA

*A presente dissertação, intitulada “O comportamento cardiovascular pós teste ergométrico em pacientes com diferentes etiologias de insuficiência cardíaca”, com autoria de Priscilla Flávia de Melo, foi apresentada no dia 21 de outubro de 2014 como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologia em Saúde. A banca avaliadora foi formada por:*

---

Prof. Dr. Gerson Cipriano Jr. (presidente)  
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília  
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

---

Prof. Dr. Sérgio Ricardo Menezes Mateus  
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília  
Avaliador Externo

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Kelb Bousquet Santos  
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília  
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vera Regina Fernandes da Silva Marães  
Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília  
Avaliador Suplente

## AGRADECIMENTOS

É chegado o momento de agradecer e o difícil é não cometer injustiças nesse momento. O tempo do mestrado é curto, mas o volume de aprendizagem é incrível. E muitas pessoas devem ser lembradas nessa caminhada.

Em primeiro lugar agradecer a **Deus** pelo dom da vida, por ter chegado até aqui!

Aos meus pais e a minha irmã, **Lázaro, Heloísa e Mirella** que são minha maior fonte de inspiração para continuar e perseverar mesmo quando tudo parece conspirar contra são as pessoas que seguram na minha mão e não me deixaram desistir. Ao meu sobrinho, **Gustavo Henrique** que muito me ajudou nos momentos de diversão naqueles momentos que você tem a necessidade de esquecer que tem tanta coisa para fazer. Você conseguia dizer me mostrar que existe vida além do mestrado.

Ao meu esposo **William** pelos inúmeros momentos de ausência, de impaciência e estresse. Hoje tenho certeza que você me ama, pois me aguentar nesses últimos meses foi fácil. Fui uma filha ausente, uma esposa impaciente e um protótipo de mãe que não é melhor nem comentar.

Ao professor **Gerson Cipriano Júnior** meu total agradecimento e admiração pela competência, carinho e paciência. Afinal não é fácil ter uma aluna que trabalhava setenta horas semanais e no ultimo ano ainda declara sorrindo: professor estou grávida. Obrigada por aceitar esse desafio e acreditar no meu potencial. Com o senhor aprendi tantas coisas que seria capaz escrever umas três páginas. Hoje tenho um referencial de pesquisador de líder de um grupo de pesquisa. E talvez mais difícil que ser um professor pesquisador bem sucedido é ser um pai dedicado e um esposo tão amoroso, tem minha total admiração por isso. Nossa relação é de pai para filha em relação ao meu aprendizado, mas hoje te enxergo como um irmão mais velho bem sucedido que me puxa a orelha, orienta e conduz ao caminho da retidão.

Ao professor **João Luiz Quagliotti Durigan** pelas inúmeras conversas e tanto aprendizado. Em uma dessas conversas entendi o meu papel e hoje tenho certeza de qual é. Sou uma fisioterapeuta assistencial de hospital público e tenho obrigação de fazer fisioterapia baseada em evidências, pelos meus pacientes, residentes e principalmente pelos meus princípios. Professor muito obrigado por me ajudar enxergar isso hoje com tamanha clareza.

Ao professor **Sérgio Mateus** que me trouxe de volta para o meio acadêmico através de um convite para participar de uma pesquisa com pacientes com traumatismo raquimedular.

Várias vezes na minha trajetória de graduação e pós via o professor Sérgio e pensava vou ser como ele um dia.

Ao nosso **grupo de pesquisa em reabilitação cardíaca (GPRC)** o aprendizado de fazer pesquisa em grupo foi algo que me encantou nesses dois anos. São pessoas diferentes com formações, pensamentos e opiniões distintas, mas com denominador comum à pesquisa. Só tenho a agradecer a cada um de vocês. **Alexandra Lima, Marianne Lucena, Laura Tomazi, Filipe Vargas, Felipe Amatuzzi, Claudio Nakata, Vinícius Maldaner, Sergio Thomaz, Robson Borges, Luciana Vieira** esse trabalho tem um pedacinho de cada um de vocês e é mais um trabalho do nosso grupo. Que a coletividade e o companheirismo sempre sejam pilares do nosso grupo.

Um agradecimento mais que especial à pessoa que mais me ajudou nessa reta final e um grande exemplo de vida, **Dra Alexandra Lima**, que apesar de suas limitações de saúde, dos compromissos pessoais e profissionais esteve sempre pronta a ajudar.

Ao meu amigo, colega de setenta horas, exemplo de pesquisador, docente e formador de opinião, **Vinicius Maldaner** uma mente inquieta de inteligência admirável e um amigo... Um grande amigo muito obrigado!!! Pelos ensinamentos, pela paciência pelo companheirismo enfim por tudo.

Um agradecimento emocionado a minha amiga, irmã, colega de faculdade, companheira de vida, **Luciana Vieira**. A minha maior incentivadora para o mestrado, para o doutorado para persistir, para fazer fisioterapia baseada em evidências. A pessoa mais inteligente que conheço. Além de muitas qualidades profissionais ela é um exemplo de mulher, mãe e esposa. E você ser uma profissional diferenciada e ter uma família linda são uma missão muito difícil. Você é um exemplo a ser seguido.

Aos colegas de trabalho da **UTI Adulto HFA, UTI adulto**, sala de recuperação pós anestésica, USAT e centro neurocardiovascular do HBDF, aos nossos residentes em fisioterapia hospitalar o meu muito obrigada!!! Esse trabalho é de cada um de vocês também.

Ao **Dr. Paulo Roberto** médico da UTI Adulto HBDF exemplo de simplicidade e coleguismo, muito obrigado por tudo. E você me faz acreditar que ainda existem médicos que fazem medicina por e com amor e dedicação aos pacientes.

A SES-DF na pessoa no **Dr. Rafael Barbosa** que me concedeu um ano de liberação da metade da minha carga horária para que me dedicasse com mais afinco as atividades do mestrado. Ao diretor do HBDF **Dr. Julival Fagundes Ribeiro** que autorizou minha saída meu muito obrigado.

Um agradecimento mais que carinhoso a coordenadora de Ensino e Pesquisa e do Hospital de Ensino do HBDF **Dra. Alba Mirindiba**, obrigada pelo apoio incondicional, pelo cuidado e preocupação. A doçura com que a senhora conduz os assuntos mais difíceis é admirável.

A todos os meus amigos e familiares que muito obrigado pelo apoio de sempre. Um obrigado e um pedido de desculpa aos meus grandes amigos que deixei um pouco de lado nesses dois anos ou furei algum compromisso devido às inúmeras obrigações.

## Sumário

<b>1.0 RESUMO.....</b>	<b>09</b>
<b>2.0 ABSTRACT .....</b>	<b>11</b>
<b>3.0 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>4.0 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>14</b>
4.1 EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	14
4.2 DEFINIÇÃO .....	15
4.3 FISIOPATOLOGIA .....	15
4.4 ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO VASCULAR E ENDOTELIAL .....	17
4.5 A CIRCULAÇÃO SISTÊMICA E A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA .....	18
4.6 TONOMETRIA DE APLANAÇÃO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA .....	20
4.7 AVALIAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA PELO ECOCARDIOGRAMA .....	22
4.8 TESTE ERGOMÉTRICO .....	23
4.9 AJUSTES CARDIOVASCULARES FRENTE AO EXERCÍCIO .....	24
<b>5.0 MÉTODO .....</b>	<b>25</b>
5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	26
5.2 PROJETO E DESENVOLVIMENTO .....	27
5.2.1 TESTE ERGOMÉTRICO .....	27
5.2.2 TONOMETRIA DE APLANAÇÃO .....	28
5.2.3 ECOCARDIOGRAFIA .....	28
<b>6.0 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>29</b>
<b>7.0 RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
<b>8.0 DISCUSSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>9.0 CONCLUSÃO.....</b>	<b>42</b>
<b>10.0 BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>43</b>
<b>11.0 ANEXOS .....</b>	<b>51</b>
11.1 MANUSCRITO .....	51
11.2 REGRAS DE SUBMISSÃO EUROPEAN HEART.....	66
11.3 SUBMISSÃO .....	78
11.4 CARTA AO EDITOR.....	79
11.5 QUALIS EUROPEAN HEART .....	80
11.6 PARECER COMITÊ DE ÉTICA .....	81

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Características gerais da população

**Tabela 2:** Comportamento cardiovascular frente teste ergométrico

**Tabela 3:** Tonometria de aplanção antes e após teste ergométrico



**LISTA DE ABREVIACÃO**

CDI: Cardio desfibrilador implantável

CMD: Cardiomiopatia dilatada

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono

DAC: Doença arterial coronariana

DM: Diabetes Mellitus

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

IAM: Infarto agudo do miocárdio

IAX: Índice de incremento

IC: Insuficiência cardíaca

IMC: Índice de massa corporal

METS: Equivalente metabólico

PAS: Pressão arterial sistólica

PP: Pressão de pulso

PC: Pressão central sistólica

PDp: Pressão diastólica periférica

PSp: Pressão sistólica periférica

QT: Débito cardíaco

SNA: Sistema nervoso autônomo

TA: Tonometria de aplanção

VD: Ventrículo direito

VE: Ventrículo esquerdo

VOP: Velocidade de onda de pulso

## 1.0 RESUMO

**Introdução:** A insuficiência cardíaca (IC) é o desfecho clínico mais comum para as doenças cardíacas. A IC é uma condição crônica caracterizada por uma combinação complexa de alterações patofisiológicas centrais e periféricas. A disfunção endotelial e rigidez arterial na IC ocorrem devido à hiperestimulação simpática e alterações neuro-humorais causadas pelo baixo débito cardíaco. Entretanto, o grau de acometimento vascular está relacionado à etiologia da IC. O presente estudo tem como objetivo avaliar os ajustes vasculares funcionais pós-teste ergométrico em pacientes com IC chagásico e isquêmico

**Método:** Foram analisados trinta e um indivíduos do gênero masculino com IC Chagásica (11), IC isquêmica (10) e indivíduos saudáveis (10). A avaliação dos ajustes vasculares foi realizada por meio de exame de tonometria de aplanção arterial (TA) e índice de incremento (IAX) antes e após teste ergométrico máximo.

**Resultados:** Os indivíduos com IC Chagásica apresentam valores iniciais de pressão central sistólica (PCS) menor quando comparados aos controles saudáveis ( $88 \pm 10,10$  e  $108 \pm 13,97$  mmHg  $p < 0,05$ ) assim como valores de pressão sistólica periférica (PSP) ( $98 \pm 14,2$  e  $122 \pm 13,1$  mmHg  $p < 0,05$ ) e na pressão diastólica periférica (PDp) ( $52 \pm 7,6$  e  $72 \pm 12,7$  mmHg  $p < 0,05$ ). Dentre as variáveis avaliadas após teste de esforço observamos menores valores de frequência cardíaca (FC) nos indivíduos com IC Chagásica e isquêmica em relação aos saudáveis ( $64 \pm 9,6$ ;  $68 \pm 10,3$  e  $84 \pm 13,3$  mmHg  $p < 0,05$ ) menor PSP nos chagásicos em relação aos saudáveis ( $99 \pm 10,5$  e  $120 \pm 14,8$  mmHg  $p < 0,05$ ) e menor PDp e PC nos chagásicos em relação aos isquêmicos e saudáveis ( $53 \pm 5,6$ ;  $69 \pm 9,3$  e  $77 \pm 11,3$  mmHg  $p < 0,05$ ) e ( $87 \pm 12,1$ ;  $108 \pm 15,5$  e  $107 \pm 15,1$   $p < 0,05$ ). Após o exercício verificamos ainda aumento do IAX no grupo IC isquêmica o que não ocorreu com indivíduos com IC chagásicos e saudáveis ( $93 \pm 10,6$ ;  $74 \pm 16,2$  e  $68 \pm 12,9$  mmHg  $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** Pacientes com insuficiência cardíaca de origem chagásica apresentaram menor resposta hiper-reativa das pressões central e periférica sugerindo um maior comprometimento hemodinâmico. Já os de origem isquêmica apresentam aumento da rigidez arterial

**Palavras chaves:** Insuficiência cardíaca, ajustes vasculares e teste ergométrico

## 2.0 ABSTRACT

**Background:** Heart failure (HF) is the most common clinical outcome for heart disease. HF is a chronic condition characterized by a complex combination of peripheral and central pathophysiological changes. The reduction in cardiac output in this condition causes endothelial dysfunction and arterial stiffness in response to changes in sympathetic overstimulation and neurohumoral adjustments to low cardiac output. However it is believed that the etiology of HF may influence the degree of vascular involvement and consequently the ability to exercise. The present study aims to evaluate the cardiovascular adjustments to exercise in front of patients with HF of different etiologies.

**Method:** A male individuals with Chagas HF, ischemic compared to healthy subjects were analyzed thirty one. The assessment of vascular adjustments was performed by examination of arterial applanation tonometry (AT) and augmentation index (AIx) before and after maximal exercise testing.

**Results:** Individuals with Chagas HF have lower initial values of central systolic pressure (CSP) when compared to healthy controls ( $88 \pm 10.10$  and  $108 \pm 13.97$  mmHg) as well as peripheral systolic blood pressure (SBPp) ( $98 \pm 14.2$  and  $122 \pm 13.1$  mmHg) and the peripheral diastolic blood pressure (DBPp) ( $52 \pm 7.6$  and  $72 \pm 12.7$  mmHg). After the stress test show lower increase in heart rate (HR) for HF in ischemic and Chagas compared to healthy subjects ( $64 \pm 9.6$ ,  $68 \pm 10.3$  and  $84 \pm 13.3$  mmHg  $p < 0.05$ ). The SBPp is smaller in Chagas disease compared to healthy post-test ( $10.5 \pm 9.9$  and  $120 \pm 14.8$  mmHg,  $p < 0.05$ ). To DBPp and SPC values for Chagas IC are lower when compared to ischemic and healthy ( $53 \pm 5.6$ ,  $69 \pm 9.3$  and  $77 \pm 11.3$  mmHg  $p < 0.05$ ), and ( $87 \pm 12.1$ ,  $108 \pm 15.5$  and  $107 \pm 15.1$  mmHg  $p < 0.05$ ). After exercise there was an increase in the HF group AIx ischemic unobserved chagasic and healthy IC ( $93 \pm 10.6$ ,  $74 \pm 16.2$  and  $68 \pm 12.9$  mmHg,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Patients with HF of different etiologies has distinct vascular adjustments after maximal exercise testing. Patients with ischemic HF and HF Chagas have different characteristics and vascular responses to an acute bout of exercise

**Key words:** heart failure, vascular adjustments and exercise testing.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é o desfecho clínico mais comum para as doenças cardíacas. Apesar da evolução dos tratamentos nos últimos anos o prognóstico da doença ainda é reservado e apresenta elevada morbimortalidade. A prevalência é estimada em 23 milhões de pessoas no mundo. (2)

A principal causa de IC é a isquemia cardíaca. (5) Outra etiologia relevante da IC é a doença de Chagas, segundo dados da OMS entre 7 a 8 milhões de pessoas no mundo são portadoras de Chagas, principalmente, na América do Sul onde é uma condição endêmica. Os pacientes com sorologia positiva para Chagas, geralmente, tem a mesma expectativa de vida de pacientes não chagásicos. (6) Pacientes chagásicos que apresentam alterações eletrocardiográficas tem discreta diminuição na sobrevida, mas esses pacientes com IC tem diminuição significativa na sobrevida, apenas 30% sobrevivem cinco anos após o aparecimento dos sintomas. (7) Nos países onde a IC por Chagas está presente trata-se de problema de saúde pública pela sua alta morbidade e mortalidade. (8)

A IC é uma condição crônica caracterizada por uma combinação complexa de alterações centrais e periféricas. A redução do débito cardíaco nesta população aumenta o estado catabólico celular, que favorece a progressão da miopatia periférica e respiratória. Assim estimula a resposta ergoceptora que leva a um aumento da atividade simpática e ajustes neuro-humorais, produzindo um aumento na resposta vasoconstritora a fim de manter débito cardíaco. (9) A redução crônica do débito cardíaco nesta população, é capaz de produzir disfunção endotelial e rigidez arterial. A presença de rigidez na aorta central pode piorar a evolução clínica destes pacientes, devido ao aumento da pós-carga acoplamento ventrículo-vascular ineficiente. (10)

Indivíduos com IC isquêmica tem disfunção vascular desde a gênese da IC e não

somente como consequência da evolução fisiopatológica. Em contrapartida na IC Chagásica a disfunção ocorre apenas em decorrência da evolução do processo da doença. (11) Estes achados podem estar relacionados a uma pior adaptação vascular ao exercício e consequentemente uma redução da capacidade cardiorrespiratória.

Apesar de a pressão arterial braquial ser importante preditora de morbi mortalidade cardiovascular essa medida não reflete a pressão na circulação central. Sendo essa medida mais relevante para desfechos cardiovasculares que a medida da artéria braquial. Dentre os métodos não invasivos capazes de avaliar com maior precisão o sistema vascular, a TA tem se mostrado eficiente para avaliar função endotelial antes e após uma intervenção. (12) Esse método fornece informações relevantes sobre a condição funcional do vaso por meio da análise IAx, índice de incremento, calculado a partir da velocidade da onda de pulso (VOP) utilizando a razão entre a onda refletida e a onda ejetada. (13) As medidas de IAx, pressão de incremento e pressão de pulso(PP) podem identificar de forma objetiva pacientes com maior risco para doença arterial coronariana (DAC) e doenças vasculares periféricas. (14,15)

Não é de nosso conhecimento, qualquer estudo que tenha relacionado à resposta vascular frente a um teste cardiopulmonar em pacientes com IC chagásica e isquêmica. Assim o objetivo desse estudo é avaliar o ajuste vascular em pacientes com IC pós-teste ergométrico.

## **4.0 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **4.1 EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Em países desenvolvidos aproximadamente de 1 a 2% da população adulta tem IC. Em pessoas com mais de setenta anos essa prevalência aumenta para algo em torno de 10%. A IC representa cerca de 60% do total dos custos hospitalares no mundo. (16). A DAC é a causa de cerca de dois terços dos casos de IC. Segundo dados DATASUS cerca de 6 milhões de brasileiros tem IC.(17) A taxa de mortalidade atual para pacientes internados no Sistema

Único de Saúde (SUS) é de 30 a 40% para pacientes com classe funcional IV segundo New York Heart Association (NYHA). Dessa maneira os custos hospitalares são crescentes e a IC é um importante problema de saúde pública mundial. (18)

A IC pode ter origem na Doença de Chagas. Em virtude da imigração legal e ilegal ocorreu uma globalização da Doença de Chagas e a dispersão de indivíduos infectados por *Tripanossoma cruzi* dos países endêmicos para países não endêmicos tais como: Estados Unidos, Canada, Espanha, França, países emergentes da Ásia. Ocasionalmente assim um problema epidemiológico, econômico, social e político aumentando a visibilidade da Doença de Chagas. Nos EUA o número de indivíduos infectados pelo *Tripanossoma Cruzi* é estimado em 300.000 indivíduos. Desses cerca de 20% apresentam manifestações clínicas. (19) No Brasil a expectativa de vida para um paciente chagásico é 50 anos o que é 30% menor do que da população em geral. (20)

#### 4.2 DEFINIÇÃO

A IC é definida como uma síndrome complexa de caráter sistêmico onde a disfunção cardíaca acarreta inadequado suprimento sanguíneo para atender as demandas metabólicas tissulares na presença de retorno venoso normal ou fazê-lo somente com pressões elevadas de enchimento. Os sinais e sintomas ocorrem devido à disfunção sistólica, diastólica ou ambos e com comprometimento de um ou dos dois ventrículos. Em adultos em 60% dos casos ocorre disfunção ventricular esquerda sistólica no restante a disfunção é diastólica. O acometimento diastólico aumentado com a elevação da expectativa de vida da população adulta. (21)

#### 4.3 FISIOPATOLOGIA

A IC tem sido descrita como uma doença progressiva desencadeada por uma agressão inicial ao miocárdio com consequente perda de massa muscular ou como um dano ocorrido no miocárdio assim este perde a habilidade de gerar força e manter função contrátil. (22)



A IC apresenta evolução lenta. A maioria dos pacientes permanece assintomática por períodos variáveis de tempo mesmo após a detecção de disfunção cardíaca devido à existência de mecanismos adaptativos dentre os quais os principais são: sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático. Essas adaptações se iniciam de maneira muito rápida e tem a capacidade de modular e sustentar a função dos ventrículos em níveis próximos aos normais. Em longo prazo outro mecanismo adaptativo que se destaca é o remodelamento ventricular, que é uma consequência da IC. Na falência dos mecanismos adaptativos principalmente do remodelamento ventricular a IC torna-se sintomática. (23)

A disfunção ventricular grave resultante de DAC é característica da cardiopatia isquêmica. Os principais mecanismos de disfunção ventricular são: Miocárdio imbernante, fibrose miocárdica e disfunção secundária ao infarto agudo do miocárdio (IAM). (24)

A DAC é o fundamento mais importante na fisiopatogenese da cardiopatia isquêmica. O processo aterotrombotico, característico da DAC, tem papel importante no desencadeamento da isquemia aguda assim como na evolução da doença aterosclerótica com obstrução da luz do vaso. A aterosclerose é uma doença inflamatória e não resulta somente do deposito de lipídios. (25) A disfunção endotelial é precursora das lesões decorrentes da aterosclerose e ocorrem principalmente em medias e grandes artérias elásticas e musculares e pode ocasionar isquemia cerebral, periférica e de extremidades. Entre as causas das alterações endoteliais estão: aumento e modificação da molécula de colesterol de baixa densidade (LDL colesterol), radicais livres derivados do tabagismo, HAS e DM entre outros fatores ou a combinação destes. Independentemente da causa a aterosclerose é uma resposta arterial a disfunção endotelial. (26)

Na cardiomiopatia chagásica os mecanismos envolvidos na sua evolução são disautonomia cardíaca, distúrbios microvasculares, lesão miocárdica dependente do parasita e

lesão miocárdica imunomediada. A evolução da doença de maneira crônica acarreta arritmias ventriculares, bloqueios intracardíacos, anormalidades contráteis tanto de ventrículo esquerdo como de direito com IC sistólica, fenômenos tromboembólicos pulmonares e morte súbita. A cardiomiopatia chagásica se difere das demais pelos seguintes fatores: predomínio em homens de 30 a 60 anos, bloqueio de ramo direito geralmente associado ao hemibloqueio anterior esquerdo, arritmias em excesso, graus variados de bloqueios atrioventriculares, presença de taquiarritmia assim como bradiarritmia, disfunção biventricular e presença de aneurisma apical em ventrículo esquerdo com a presença de trombos. O tempo de evolução da IC por Doença de Chagas é maior que em qualquer outra etiologia isso ocorre graças aos mecanismos compensatórios que faz o paciente se manter assintomático por décadas. Uma vez agudizado é sinal que a doença venceu todos os mecanismos adaptativos do miocárdio. Na Doença de Chagas, o paciente sai de um estágio assintomático para um estágio de gravidade avançada, o que não acontece na IC isquêmica. Alguns fatores são responsáveis por esse comportamento atípico entre eles: extensa destruição miocárdica quando comparada as demais etiologias, alteração de perfusão tecidual, disfunções autonômicas, arritmias ventriculares severas, maior incidência de disfunção ventricular direita e isolamento social.

(27)

#### 4.4 ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO VASCULAR E ENDOTELIAL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O endotélio envolve todos os vasos do organismo incluindo veias, artérias e vasos linfáticos. A célula endotelial controla coagulação, trombólise, tônus e remodelação vascular, resposta inflamatória e imune também capta variações de pressão, fluxo, alterações metabólicas e mediadores químicos liberados em qualquer parte do organismo. (28) O impacto de fatores de risco para doenças cardiovasculares como tabagismo, diabetes melitus

(DM), Hipertensão arterial sistêmica (HAS) entre outros pode ser visto em toda microcirculação. Na doença cardiovascular aterosclerótica a disfunção endotelial é precoce e permanece no transcorrer da doença, sendo a disfunção fundamental na formação e no desenvolvimento da placa aterosclerótica assim como alterações funcionais do vaso. (29)

Alterações da função endotelial podem acarretar aumento do tônus vasomotor e remodelamento vascular. O mecanismo responsável pela disfunção endotelial no IC não está bem definido, mas tem como pilares: Modificação de receptores endoteliais, escassez intracelular de L-arginina (substrato para síntese de óxido nítrico), diminuição crônica de fluxo sanguíneo (redução da expressão de óxido nítrico sintase endotelial), aumento de radicais livres (maior inativação de óxido nítrico), elevação da atividade da enzima conversora da angiotensina (aumento da bradicinina), diminuição da liberação de fatores endoteliais relaxantes e aumento na concentração de agentes vasoconstritores derivados do endotélio. (30)

Um desequilíbrio entre função endotelial e sistema nervoso autônomo (SNA) desencadeia efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular. Nos pacientes com IC observa-se uma predominância da atividade simpática, com inversão da relação simpátovagal e diminuição da vasodilatação mediada pelo fluxo. A atividade simpática também diminui a vasodilatação em repouso e frente a estímulo. (31)

Em pacientes chagásicos os resultados dos estudos são contraditórios em relação ao comportamento endotelial, realizados em pacientes sem IC com necessidade de novas investigações. (32, 33,34)

#### 4.5 A CIRCULAÇÃO SISTÊMICA E A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O sistema arterial é dividido funcionalmente em dois grupos: 1) artérias elásticas: armazenam sangue ejetado pelo coração durante a diástole e abastecem a periferia durante a

sístole, assim a circulação periférica é constante durante todo ciclo cardíaco, são exemplos desse tipo de artéria: aorta, carótidas e ilíacas. 2) artérias musculares: são capazes de alterar o tônus vascular, especialmente as artérias dos membros inferiores, o que permite controlar a velocidade da onda de pressão conduzida até elas pelas artérias elásticas. (35)

Em condições fisiológicas normais as propriedades arteriais elásticas tem papel importante na redução na pós-carga do ventrículo esquerdo que é proporcionado pelo acoplamento vascular ventricular sistólico e diastólico. O envelhecimento e fatores de risco cardiovasculares ocasionam progressivo errigecimento arterial e aumento da pós-carga de maneira direta em virtude de um pior acoplamento vascular ventricular (sistólico-diastólico) e indiretamente pelo retorno acelerado da onda de reflexão arterial periférica que auxilia na resistência ao esforço da ejeção do ventrículo esquerdo (VE). (36)

A pressão de pulso da aorta (PP) é uma onda composta que representa a variação de pressão durante um ciclo cardíaco total (sístole-diástole-sístole). A elevação da PP é um elemento importante para a fisiologia da aorta e esta intimamente ligada ao estado físico do sistema arterial. A base matemática para um aumento da PP é a elevação da diferença entre pressão ventricular arterial sistólica e diastólica, o que caracteriza a diminuição da complacência vascular. O aumento da PP e da velocidade da onda de pulso (VOP), resultantes da rigidez arterial, está relacionado com maior risco de doenças cérebro cardiovascular. O  $I_{Ax}$  é uma derivação matemática da pressão de pulso e é amplamente utilizada na análise da onda de pulso sendo um marcador eficaz de rigidez da aorta . Sendo esse índice dependente de três variáveis: 1) Ciclo cardíaco (frequência cardíaca), 2) velocidade da onda de pulso e 3) amplitude da onda refletida. (37)

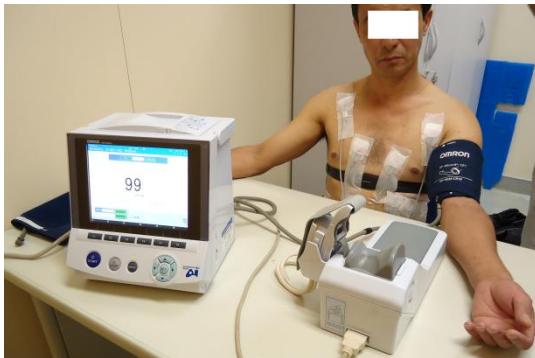
Pacientes com desacoplamento vascular ventricular por redução da complacência arterial e ventricular tem  $A_{Ix}$  maior que pacientes sem alterações de acoplamento. Isso sugere

que o AIx não é apenas uma medida de rigidez arterial ou de reflexão de onda mas reflete propriedades de desempenho cardíaco e de acoplamento ventrículo vascular.(38)

#### 4.6 TONOMETRIA POR APLANAÇÃO

A medida da pressão arterial periférica pela esfigmomanometria convencional é limitada em pacientes com IC avançada pela redução da onda de pressão de pulso e pelo aumento da resistência vascular periférica. Nesses pacientes a monitorização hemodinâmica mais adequada seria de maneira invasiva para a medida da pressão central. As pressões centrais parecem ser preditores objetivos de eventos cardiovasculares. A pressão sistólica periférica (PASp) não representa a pressão na aorta e artérias centrais em virtude da amplificação periférica. (40,41)

Figura 01: Tonometria de aplanção



Pacientes com IC grave tem pressão arterial sistólica (PAS) reduzida. Sendo a queda da PAS um marcador de pior prognóstico. A diminuição da PAS é consequência da queda do volume sistólico por comprometimento da função ventricular esquerda. (39)

O contorno da onda de pressão em qualquer artéria é representado pelo resultado do somatório da transmissão anterior do impulso da pressão cardíaca e uma reflexão para trás gerada pelo sistema vascular periférico na zona de interface entre as grandes artérias e da

resistência de pequenas. A pressão medida em qualquer lugar do sistema arterial é a soma da onda anterior (incidente) e da onda refletida. Essa pressão arterial é dependente de três fatores: amplitude e duração da ejeção ventricular, amplitude da onda refletida e da VOP. (42)

A determinação da onda de pressão central pela TA permite estimar pressões centrais. A TA da artéria radial é uma medida não invasiva, validada para determinação da complacência arterial. A avaliação do AIx é capaz de fornecer informações sobre a condição funcional do vaso sendo obtido através da VOP através da razão entre onda refletida e onda ejetada estimando assim PAS central (PASc). Através da onda de pressão central são determinadas PASc, pressão arterial diastólica central (PADc) e pressão de pulso central (PPc). O aumento da pressão central é a medida de pressão adicional ao pico de pressão sistólica com base na onda refletida. Essa pressão é denominada pressão de aumento. O AIx é a razão entre a pressão de aumento e PPc (PASc-PADc) e expresso em percentagem e representa a percentagem da PP que é constituída da pressão de aumento. (43,44)

A PASc e PPc podem diferir significativamente entre os grupos com e sem eventos cardiovasculares. A PPc está associada com a espessura médio intimal carotídea, índice de placa e massa vascular assim se torna um preditor de eventos cardiovasculares mais preciso que PP braquial. A velocidade da onda de pulso aumenta proporcionalmente com número de fatores de risco presente. (45)

Figura 2: Ondas e valores obtidos pela TA



Entretanto para a cardiopatia chagásica não existem dados na literatura contundentes sobre alteração na complacência vascular como mecanismo fisiopatológico.

#### 4.7 AVALIAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA PELO ECOCARDIOGRAMA COM DOPPLER

O prognóstico da IC é ruim em pacientes que exibem disfunção miocárdica grave, refletindo o grau de remodelamento ventricular. O avanço das técnicas não invasivas de imagem cardiovascular, principalmente do ecocardiograma com doppler, tem permitido melhor e mais abrangente caracterização morfológica e funcional cardíaca. Esse aspecto repercute não apenas no campo do diagnóstico permitindo a caracterização mais precisa de pacientes com IC, mas também avanços terapêuticos. (46,47)

A avaliação da função ventricular representa um importante preditor de morbimortalidade na cardiopatia isquêmica e chagásica crônica e a identificação precoce de dano miocárdico. (48,49)

A indicação do estudo ecocardiográfico com o objetivo de avaliar a função sistólica do VE corresponde a uma das principais aplicações clínicas deste método diagnóstico. Na presença de dilatação do VE associada à disfunção sistólica global, pode haver anormalidades segmentares associadas o que caracteriza a cardiomiopatia dilatada (CMD). A CMD caracteriza-se pela dilatação do VE associada à disfunção sistólica global. A espessura parietal está normal, porém a massa miocárdica está aumentada. Características secundárias CMD incluem dilatação do ventrículo direito (VD), regurgitação mitral, aumento dos átrios, trombos intracavitários, graus variáveis de disfunção diastólica e evidências de baixo débito cardíaco. Portadores de CMD apresentam ampla variação na apresentação clínica e hemodinâmica, dependendo do padrão e função diastólica. À alta prevalência de

insuficiência cardíaca diastólica, a avaliação da função diastólica do VE deve fazer parte da rotina ecocardiográfica, especialmente em pacientes que apresentam sintomas de insuficiência cardíaca. (50,51)

Na DAC a ecocardiografia tem importante papel na avaliação. O miocárdio torna-se isquêmico ocorre alteração na função regional, caracterizada por mudanças no movimento e espessamento da parede ventricular que se torna hipocinética, acinética ou discinética. Estas alterações são proporcionais à gravidade da doença e da duração da isquemia. A ecocardiografia nos pacientes com DAC crônica fornece informações sobre função ventricular sistólica e diastólica, isquemia e viabilidade miocárdica, além de diagnosticar alterações associadas aos fluxos intracardíacos, vasos da base e do VD, que são de grande valor na estratificação de pacientes e no diagnóstico diferencial de outras afecções comumente confundidas ou que podem coexistir na presença da DAC. (52)

Na cardiopatia chagásica crônica, o exame ecocardiográfico permite avaliar o desempenho contrátil regional e global do VE, o comprometimento do VD, a presença de aneurismas e trombos intracavitários e alterações da função diastólica. Na fase avançada da cardiopatia chagásica, observa-se grande dilatação das cavidades cardíacas com hipocinesia difusa e insuficiência mitral e tricúspide, secundária à dilatação do anel valvar, além de aneurismas ventriculares, associados com maior risco tromboembólico e arritmias ventriculares malignas. (53,54)

#### 4.8 TESTE ERGOMÉTRICO

A intolerância ao esforço é um aspecto clínico essencial nas cardiopulmonares. Intimamente ligada a queda de qualidade de vida e elevação da morbimortalidade. O exercício físico dinâmico aquele que é efetuado por grandes grupos musculares com deslocamento de parte considerável ou de toda massa corpórea é uma potente prova



fisiológica a cadeia anátomo-funcional que une o meio ambiente a atividade celular. Assim o aumento nas taxas de troca periférica de oxigênio e dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) com o exercício exige ajustes complexos nos dois principais sistemas envolvidos na captação e transporte dos gases. O sistema cardiorrespiratório e o sistema cardiovascular. A avaliação das respostas metabólicas, ventilatórias, cardiovasculares e subjetivas durante exercício dinâmico tem potencial diagnóstico e prognóstico que excedem a investigação isolada do repouso. (55)

#### 4.9 AJUSTES CARDIOVASCULARES

Segundo a Lei de Fick:

$$VO_2 = QT \times C(a-v)O_2$$

Onde QT é o débito cardíaco (frequência cardíaca x volume de ejeção sistólico) e C(a-v) O<sub>2</sub> representa as diferenças entre os conteúdos arterial e venoso misto de O<sub>2</sub>. Logo o VO<sub>2</sub> máx. é diretamente proporcional aos ajustes cardiovasculares e são eles que limitam a capacidade de exercício em seres humanos saudáveis. O aumento linear do QT durante o exercício dinâmico é proporcional às necessidades de perfusão muscular (5-6L min para 20-25Lmin). A relação QT –VO<sub>2</sub> possui uma inclinação de 5lmin qual não é modificada em grau de desempenho atlético. Atletas apresentam valores elevados de QT máximo uma vez que QT e VO<sub>2</sub> apresentam se estendidos adicionalmente. O aumento da QT depende da frequência cardíaca. A frequência cardíaca aumenta quase linearmente com VO<sub>2</sub>. A retirada do tônus vagal é capaz de isoladamente aumentar a FC até próximo 100 bpm. Acima dessa frequência a contribuição da estimulação β<sub>2</sub> aumenta linearmente e a contribuição vagal declina exponencialmente.- FC acima de 150bpm são produzidas fundamentalmente pelas catecolaminas circulantes. A FC máxima determinante do VO<sub>2</sub> máx. declina linearmente com a idade por redução do número e responsividade dos β<sub>2</sub>-adrenoceptores cardíacos e ou degeneração do tecido de condução. (56)

O ajuste do volume de ejeção sistólico é bifásico com uma fase de rápido aumento até 30-40% do VO<sub>2</sub> máx.(volume de oxigênio máximo) seguido por um platô. O retorno venoso é um importante determinante do volume de ejeção sistólico, controlando o volume diastólico final e a obtenção da distensibilidade miocárdica ideal para eficiência expulsiva. Os efeitos combinados das bombas musculares periféricas e abdominotorácica, o incremento da pressão arterial e a venosconstricção ajudam a manter retorno adequado. Paralelamente a estimulação simpato adrenérgica aumenta o inotropismo cardíaco reduzindo o volume sistólico final e elevando a fração de ejeção. (57)

O fluxo sanguíneo no exercício deve ser redirecionado dos territórios esplâncnico-viscerais para tecidos destinados a atividade, esse redirecionamento deve ocorrer sem prejuízo para o fluxo cerebral. Logo a redução acentuada da resistência arterial muscular é contrabalanceada pela vasoconstricção simpática em outros sítios, no exercício. Assim a pressão arterial sistólica se eleva linearmente no exercício máximo (180-200 mmHg) e a pressão diastólica se mantém estável . A pressão capilar sistêmica media eleva-se, com o fluxo capilar sendo aumentado pelo aumento da osmolaridade local. (58)

## **5.0 MÉTODO**

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal. Com 31 sujeitos do gênero masculinos, 11 com IC do tipo isquêmica, 10 com IC Chagásica e 10 controles saudáveis. O grupo de indivíduos saudáveis foi pareado por idade e índice de massa corporal e não possuía histórico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo ou uso atual de medicamentos. Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação médica com história clínica, exame físico, avaliação da classificação funcional (NYHA) de repouso, teste ergométrico computadorizado, ecocardiograma transtorácico e tonometria por aplanção. Todos os sujeitos envolvidos foram recrutados no ambulatório de IC congestiva do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal de maio de 2011 a julho de 2012 e deveriam estar estáveis

do ponto de vista farmacológico para iniciar o estudo e ser tratados pelo mesmo cardiologista.

#### 5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- 1) Insuficiência cardíaca,
- 2) Ecocardiografia que demonstre disfunção de ventrículo esquerdo FEVE < 35%
- 3) New York Heart Association Classification II-III com pelo menos 6 meses de diagnóstico e há pelo menos 3 meses estáveis clinicamente, sem evidência atual de isquemia miocárdica,
- 4) Não ter participado de treinamento aeróbico ou resistido nos últimos três meses.

Os pacientes chagásicos possuíam diagnóstico por sorologia para Chagas por método de imunofluorescência ou hemaglutinação e cardiomiopatia chagásica com evidência de alteração eletrocardiográfica (bloqueio de ramo direito, hemibloqueio ântero-superior esquerdo, bloqueio de ramo esquerdo, histórico de arritmias ventriculares) e ecocardiográfica compatíveis com a doença (dilatação ventricular, disfunção sistólica do VE, aneurisma apical, disfunção do VD).

Os pacientes isquêmicos tinham diagnóstico por história clínica e cineangiocoronariografia esquerda com evidência DAC (obstrução de artéria coronária acima de 70%), além de alterações ecocardiográficas (alteração da função sistólica global ou segmentar do VE) compatíveis com DAC crônica.

O tempo de diagnóstico em anos foi determinado a partir do início dos sintomas de IC ou do episódio de síncope ou de arritmia ventricular complexa para os pacientes chagásicos, e a partir da data do evento da síndrome coronariana aguda para os pacientes isquêmicos. Os pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica ou que fossem incapazes de realizar o protocolo de exercício foram excluídos desse estudo.

Todos os sujeitos foram informados em relação ao protocolo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal- ICDF no dia 03 de fevereiro de 2010.

## 5.2 PROJETO E DESENVOLVIMENTO

### **5.2.1 Teste ergométrico**

Cada paciente realizou um teste cardiopulmonar limitado por sintoma em esteira (T2100, General Electric, Waukesha, WI, USA) com um aumento de 0.5 equivalentes metabólicos (MET) por minuto. (56,57) O objetivo era alcançar o pico de exercício máximo em cerca de 10 minutos. Se a duração do teste superasse 12 minutos ou fosse inferior a 08 minutos era então repetido no dia seguinte com uma titulação mais adequada da carga de trabalho. Análise ventilatória dos gases expirados foi feita com auxílio de uma célula metabólica (metabolic card) (K4, Cosmed, Milão, Itália). Os sensores de oxigênio e gás carbônico eram calibrados antes de cada teste usando gases onde as concentrações de oxigênio, nitrogênio e dióxido de carbono eram conhecidos. O sensor de fluxo era calibrado antes de cada teste utilizando uma seringa de três litros. A monitorização era composta por eletrocardiografia em doze canais (Cardiosoft, General Electric, Waukesha, WI, USA), medição manual da pressão arterial sanguínea em todos os estágios (Tycos Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY, USA) e frequência cardíaca era armazenada em todos os estágios através da eletrocardiografia. Os critérios para interrupção do teste eram: a pedido do paciente, taquicardia ventricular, infra desnivelamento do seguimento ST, queda na pressão sistólica periférica maior que 20 mmHg durante o exercício. O mesmo médico especialista conduziu todos os testes.

O consumo de oxigênio ( $VO_2$  ml kg min), a produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$  ml/min) e a ventilação minuto (VE L/min) foram coletados a cada ciclo ventilatório do início ao fim da atividade teste. O pico de  $VO_2$  foi expresso em 30 segundos, o valor médio mais alto obtido na última etapa, ou seja, o maior valor médio em trinta segundos obtido durante o teste cardiopulmonar total (TCP). A taxa de pico da troca ventilatória foi o maior valor médio em trinta segundos obtido durante o teste. Valores médios em dez segundos de VE e  $VCO_2$

foram obtidos do início ao pico do exercício e colocados em uma planilha de software (Microsoft Excel, Microsoft corp, Beleuve, WA, USA) com a finalidade de calcular a inclinação  $VE/VCO_2$  através da regressão linear dos mínimos quadrados. (59,60)

### **5.2.2 Tonometria de aplanção**

Todos os parâmetros foram mensurados em ambiente tranquilo e com temperatura constante. Para prevenir possíveis alterações causadas por medições em vários períodos do dia os pacientes foram avaliados na mesma hora do dia durante o período do estudo. Os participantes eram orientados a não praticar atividade física intensa e abster-se do uso de cafeína por pelo menos 24 horas antes da avaliação. Depois de repousar por 20 minutos em decúbito dorsal formas e amplitudes das ondas de pressão eram obtidas pela TA (HEM-900AI, Omron Health Care Co. Ltd, Kioto, Japão). Picos de pontos de inflexão ou picos que correspondam à primeira pressão sistólica sanguínea (PS1) e a segunda pressão sistólica sanguínea (PS2) foram obtidas através de derivações multidimensionais das ondas de pulso originais. O IAX é definido como a razão entre altura (PPS2/PPS1) do atraso do pico sistólico (P2) e o pico sistólico inicial (P1), como um índice de reflexão de onda. A pressão arterial periférica medida simultaneamente no braço direito através de um aparelho que permite oscilações do membro (OMROM MIT elite plus, OMROM Health Care Inc., IL, EUA). Pressão de pulso periférica (PPp) foi calculada pela diferença entre pressão sanguínea sistólica periférica (PSp) e pressão sanguínea diastólica periférica (PDp) . PPS2 foi calculada através do pulso de onda da artéria radial por uma função de transferência geral, validada e usada como reflexo da pressão da sistólica central. A medida da TA era realizada antes e imediatamente após o teste ergoespirométrico. (61)

### **5.2.3 Ecocardiografia**

As imagens foram adquiridas no mesmo dia da avaliação da tonometria por aplanção e pelo mesmo médico ecocardiografista, utilizando aparelho Sonos 5500 (Hewlett – Packard,

Andover, USA) com transdutor de 2.5 – 3.5 MHz. Com o objetivo de descrever e categorizar os indivíduos participantes. As medidas ecocardiográficas foram realizadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia utilizando o modo M, ecocardiograma bidimensional e doppler para as medições do fluxo de sangue. A espessura de parede septal e posterior esquerda do VE e foram obtidas a partir do eixo longo parasternal (mm). O volume sistólico final do VE (VSFVE, ml) foi obtido a partir do modo bidimensional em imagens apicais. A FE do VE (%) foi calculada de acordo com Método de Simpson das imagens apicais bidimensionais. A massa do VE ( $\text{g/m}^2$ ) foi calculada de acordo com a equação proposta por Devereux et al.(62)

A cardiopatia dilatada foi diagnosticada pelo aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE)  $> 5,5$  cm e fração de ejeção  $< 50\%$ , pelo método de Simpson. (63)

## **6.0 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Todos os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism, versão 5.03 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) para análise estatística. Uma análise inicial do estudo baseado no IAX calculou uma amostra de 9 pacientes em cada grupo para alcançar um poder 80% ( $\alpha = 0.05$  and  $\beta = 0.20$ ). (64)

Os dados contínuos foram comparados com o teste de distância Kolmogorov-Smirnov. Quando classificados em paramétricos foram representados como média e desvio padrão. Para as comparações das variáveis entre os três grupos foi utilizado o teste de ANOVA com medidas não repetidas com pós-teste de Newman-Keus, e nas avaliações entre dois grupos foi utilizado o teste T não pareado. Quando classificados em não paramétricos foram representados como mediana e percentil 25 e 75. Neste caso, os dados dos três grupos foram comparados através do teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Muller-Dunn, e entre dois grupos pelo teste de Mann-Whitney. Os dados categóricos foram representados através de

freqüência absoluta (n) e freqüência relativa (%) e os grupos foram comparados pelo teste do Qui-Quadrado. Foi considerado para todo o estudo um nível de significância -  $p < 0,05$ . Análise post hoc foi realizada através do teste de Tukey.

## 7.0 RESULTADOS

As características gerais e de ecocardiograma estão relacionadas na tabela 1. Todos os pacientes tinham características semelhantes para idade e IMC. Todos os pacientes com IC isquêmica faziam uso de IECA, betabloqueadores, espirolactona e estatinas e tinham NYHA II, história de dislipidemia e apresentavam ritmo sinusal. Nos indivíduos com IC Chagásica todos tinham marca-passo ou cardiodesfibrilador implantável (CDI) e faziam uso de IECA. Em relação ao ecocardiograma FEVE é maior que em saudáveis quando comparadas a isquêmicos e chagásicos ( $63 \pm 4,6$ ,  $31,84 \pm 8,26$  e  $30,60 \pm 10,53$   $p < 0,05$ ). Já DSVE (diâmetro sistólico do VE) ( $63 \pm 10,53$ ,  $51 \pm 8,26$  e  $30 \pm 2,1$   $p < 0,05$ ) e DDVE (diâmetro diastólico do VE) ( $73,20 \pm 10,91$ ,  $61,91 \pm 6,89$  e  $47 \pm 2,4$   $p < 0,05$ ) tem valor maior para IC chagásica quando comparada a IC isquêmica e as duas aos saudáveis. Para o índice VAE (volume atrial esquerdo) ( $39,3 \pm 14,8$ ,  $28,7 \pm 9,1$  e  $8 \pm 2,6$   $p < 0,05$ ) e a razão E-e ( $12,07 \pm 6,32$ ,  $13,90 \pm 9,67$  e  $6,5 \pm 0,97$   $p < 0,05$ ) IC isquêmica e chagásica tem valores maiores quando comparadas ao controle saudável.

Na tabela 2 estão descritos os dados dos testes ergométricos onde pacientes com IC isquêmica e chagásica tem comportamento muito semelhante em relação ao grupo controle de saudáveis. As seguintes variáveis de IC chagásica e IC isquêmica se mostram maiores em relação ao grupo controle: FC máx. ( $112 \pm 13$ ,  $130 \pm 19,9$  e  $158 \pm 13,9$   $p < 0,05$ ), % FR predita ( $66 \pm 8,6$ ,  $80 \pm 11,6$  e  $96 \pm 7,7$   $p < 0,05$ ) Pico de  $VO_2$  ( $23 \pm 7$ ,  $21 \pm 8$  e  $35,23 \pm 7$   $p < 0,05$ ) e METs ( $6,8 \pm 2$ ,  $6,2 \pm 2,2$  e  $10 \pm 2$   $p < 0,05$ ). Já na inclinação VE- $VCO_2$  se mostra menor no controle em relação à IC isquêmica e chagásica ( $36,10 \pm 5,6$ ,  $35,23 \pm 5,4$  e  $22,34 \pm 3,4$   $p$

<0,05).

Em relação a TA (tabela 3) indivíduos com IC Chagásica tem valores menores de PC comparados aos controles saudáveis ( $88 \pm 10,10$  e  $108 \pm 13,97$  mmHg) assim como na PSp ( $98 \pm 14,2$  e  $122 \pm 13,1$  mmHg) e na PDp ( $52 \pm 7,6$  e  $72 \pm 12,7$  mmHg) no repouso. Após o teste ergométrico houve menor elevação da FC para IC Chagásico e isquêmico comparado aos saudáveis ( $64 \pm 9,6$ ;  $68 \pm 10,3$  e  $84 \pm 13,3$  mmHg  $p < 0,05$ ). A PSp é menor nos chagásicos quando comparado aos saudáveis no pós-teste ( $99 \pm 10,5$  e  $120 \pm 14,8$  mmHg  $p < 0,05$ ). Para PDp e PSC os valores para IC chagásico são menores quando comparados a isquêmicos e saudáveis ( $53 \pm 5,6$ ;  $69 \pm 9,3$  e  $77 \pm 11,3$  mmHg  $p < 0,05$ ) e ( $87 \pm 12,1$ ;  $108 \pm 15,5$  e  $107 \pm 15,1$   $p < 0,05$ ). No pós-teste também ocorreu um aumento do IAX no grupo IC isquêmica não observado IC chagásico e saudáveis ( $93 \pm 10,6$ ;  $74 \pm 16,2$  e  $68 \pm 12,9$  mmHg  $p < 0,05$ ).

**Tabela 1: Características gerais da população**

Variáveis	Controle (m ± dp)	IC Isquemicos (m ± dp)	IC Chagas (m ± dp)
Idade (anos)	$55 \pm 6,5$	$56 \pm 9,1$	$50 \pm 10,7$
IMC (Kg.m <sup>-2</sup> )	$26 \pm 3,4$	$26 \pm 3,2$	$24,53 \pm 2,95$
<b><u>NYHA</u></b>			
NYHA II	-	11	8
NYHA III	-	-	2
<b><u>Fatores de risco</u></b>			
Hipertensão	0	9	2
Diabetes Mellitus	0	3	1
Dislipidemia	0	11	2
Fumo	0	6	1



**Medications**

Inibidores ECA	0 (0%)	11	10
Beta-bloqueadores	0 (0%)	11	10
Esprilolactona	0 (0%)	11	9
Furosemida	0 (0%)	5	7
Digoxina	0 (0%)	1	5
Estatina	0 (0%)	11	1

**Dispositivos**

Marcapasso	0	0	2
CDI	0	0	6
Ritmo sinusal	10	11	7

FEVE (%)	63 ± 4,6	31,84 ± 8,26*	30,60 ± 10,53 <sup>∞</sup>
DSVE (mm)	30 ± 2,1	51 ± 8,26*	63 ± 10,53 <sup>∞≠</sup>
DDVE (mm)	47 ± 2,4	61,91 ± 6,89*	73,20 ± 10,91 <sup>∞≠</sup>
Índice VAE (ml/m <sup>2</sup> )	16,8 ± 2,6	28,7 ± 9,1*	39,3 ± 14,8 <sup>∞</sup>
Razão E/e'	6,5 ± 0,97	13,90 ± 9,67*	12,07 ± 6,32 <sup>∞</sup>

**Legenda:** IMC = índice de massa muscular, ECA = enzima conversora de angiotensina ; CDI = implantable cardiodesfibrilador implantavel; FEVE= fração de ejeção do ventriculo esquerdo; DSVE= diametro sistolico do ventriculo esquerdo; DDVE = diametro diastolico do ventriculo esquerdo; VAE= volume atrial esquerdo € = Teste Chi-Square . ≈ = One-Way ANOVA for not repeated measures, para medidas nao repetidas com pós teste de Newman-Keus; \* = diferença significativa IC isquemica e controle; ≠ =diferença significativa entre IC isquemico e IC Chagásico; ∞ = diferença signitcativa entre IC Chagasico e grupo controle

**Tabela 2: Comportamento cardiovascular frente teste ergométrico**

<b>Variáveis</b>	<b>Controle</b>	<b>IC Isquemicos</b>	<b>IC Chagásico</b>
	<b>(m ± sd)</b>	<b>(m ± sd)</b>	<b>(m ± sd)</b>
Duração (s)	587 ± 107	599 ± 170	567 ± 160
FC repouso (bpm)	71 ± 15,4	63 ± 8,4	65 ± 12,8

FC max (bpm)	158 ± 13,9	130 ± 19,9*	112 ± 13 <sup>∞</sup>
% FC predita	96 ± 7,7	80 ± 11,6*	66 ± 8,6 <sup>∞</sup>
PicoVO <sub>2</sub> (mlO <sub>2</sub> •kg <sup>-1</sup> •min <sup>-1</sup> )	35,23 ± 7	21 ± 8*	23 ± 7 <sup>∞</sup>
METs	10 ± 2	6,2 ± 2,2*	6,8 ± 2 <sup>∞</sup>
VE/VCO <sub>2</sub>	22,34 ± 3,4	35,23 ± 5,4*	36,10 ± 5,6 <sup>∞</sup>

**Legenda:** FC = frequência FCmax = frequência cardíac máxima; % FC predita = percentagem da frequência cardíac máxima predita; Pico VO<sub>2</sub> = pico de consume de O<sub>2</sub> no exercício; METs = equivalente metabólico no exercício máximo; VE/VCO<sub>2</sub> = relação entre ventilação e dióxido de carbon; ≈ = One-Way ANOVA para medidas não repetidas, com pós teste de Newman-Keus; ; \* = diferença significativa IC isquêmica e controle; ≠ = diferença significativa entre IC isquêmico e IC Ch'gacico; ∞ = diferença signitcativa entre IC Chagasico e grupo controle

**Tabela 3: Tonometria por aplanção antes e após teste ergométrico**

Variaveis	Controle (m ± dp)	IC Isquêmica (m ± dp)	IC Chagásica (m ± dp)
<b>FCp(bpm)</b>			
Antes	72 ± 12,5	63 ± 8,2	63 ± 8,9
Depois	84 ± 13,3	68 ± 10,3*	64 ± 9,6 <sup>∞</sup>
<b>PSp (mmHg)</b>			
Antes	122 ± 13,1	115 ± 21	98 ± 14,2 <sup>∞</sup>
Depois	120 ± 14,8	114 ± 16,7	99 ± 10,5 <sup>∞</sup>
<b>PDp (mmHg)</b>			
Antes	72 ± 12,7	64 ± 11,9	52 ± 7,6 <sup>∞</sup>
Depois	77 ± 11,3	69 ± 9,3	53 ± 5,6 <sup>≠∞</sup>
<b>PC (mmHg)</b>			
Antes	108 ± 13,97	108 ± 15,29	88 ± 10,10 <sup>≠∞</sup>
Depois	107 ± 15,1	108 ± 15,5	87 ± 12,1 <sup>≠∞</sup>
<b>PPp (mmHg)</b>			
Antes	49 ± 5,9	51 ± 13,2	46 ± 10,1
Depois	43 ± 7,4	45 ± 12,8	45 ± 10,2
<b>Iax (%)</b>			
Antes	80 ± 13,4	93 ± 9,8	80 ± 17,9

**Depois**             $68 \pm 12,9$              $93 \pm 10,6^*$              $74 \pm 16,2^\#$

Legends: PSSp = pressão sang uínea sistólica periférica; PSDp= pressão sanguínea diastólica periférica; PSC =pressão sanguínea sistólica central PP<sub>p</sub> = pressão de pulso periférica; IAx = índice de incremento.  $\Omega$  = T-Student pareado antes e depois do exercício.  $\approx$  = One-Way ANOVA para medidas não repetidas, com pós teste de Newman-Keus; \* = diferença significativa IC isquêmica e controle;  $\neq$  =diferença significativa entre IC isquêmico e IC Chagásico;  $\infty$  = diferença signititativa entre IC Chagásico e grupo controle

## 8.0 DISCUSSÃO

Nosso estudo é o primeiro a fazer uma avaliação da função vascular por TA em pacientes portadores de IC crônica de etiologia chagásica e isquêmica pré e pós-teste ergométrico utilizando um método não invasivo na avaliação dos ajustes vasculares na IC.

Pacientes chagásicos apresentaram uma menor pressão arterial tanto periférica quanto central, sugerindo um maior comprometimento hemodinâmico, mas este achado não foi associado com alterações na complacência arterial. Tanto os pacientes chagásicos quanto os indivíduos saudáveis apresentaram IAx semelhantes, enquanto os pacientes isquêmicos apresentaram elevação após teste ergométrico, reforçando a evidência da associação do aumento da rigidez vascular com a disfunção endotelial e os fatores de risco cardiovascular. Estes achados levantam a hipótese que a alterações na complacência vascular e consequentemente na função endotelial não seriam um mecanismo fisiopatológico universal para todas as etiologias de IC.

Os grupos foram semelhantes com relação à idade, altura e frequência cardíaca de repouso, configurando o predomínio de uma população de indivíduos de meia-idade. O envelhecimento está associado com um maior enrijecimento arterial, principalmente aórtico, o que seria um fator independente para o aumento do índice de incremento. A degeneração aórtica está associada aumento da velocidade da onda de pulso(65). O índice de incremento é dependente da altura, independentemente da idade. Quanto menor a altura maior o IAx, o que justifica a diferença entre os gêneros. E o índice de incremento aumenta com a queda da FC,

devido o aumento no tempo de ejeção ventricular. (65) Com isso, fatores de confundimento que poderiam alterar a fidedignidade dos dados foram afastados.

PDp pós teste menor em chagásicos quando comparada aos saudáveis e isquêmicos assim como ocorreu com o PC pré e pós teste . A PDp é menor no repouso para chagásicos em relação ao controle no repouso e menor em relação ao controle e isquêmicos pós teste, bem como a PSC que é menor no repouso e pós-teste em relação isquêmicos e controle . Isso está relacionado ao fato de os pacientes chagásicos terem maior acometimento miocárdico em virtude de agressão direta do parasita, anormalidades microvasculares coronarianas. (66) E principalmente a falha de mecanismo adaptativo ao exercício a disautonomia simpática e parassimpática muito característica na doença de Chagas com diminuição da atividade do simpático e uma exacerbação do parassimpático ocasionando aumento do volume sistólico e da FC como esperado no exercício conseqüentemente a pequena alteração das pressões sanguíneas. Além do que o aumento da PSC está ligado à hipertrofia vascular e progressão da aterosclerose. (67) De maneira crônica a IC por Chagas é uma cardiomiopatia inflamatória fibrosante progressiva que resulta em dano permanente ao miocárdio. (68) Esta lesão muscular leva à dilatação e arritmia cardíaca em última análise ineficiente acoplamento, contribuindo para a diminuição do volume de ejeção ventricular e redução da pressão arterial central. (69)

A função vascular e a pressão arterial central foram avaliadas pela TA. Comparando pacientes isquêmicos e indivíduos saudáveis com os chagásicos, os portadores de Doença de Chagas apresentaram menores valores de PASp e PASc. No estudo *Strong Heart Study*, que avaliou a relação entre a pressão central e eventos cardiovasculares, pacientes com PASc mais reduzida e PPc mais elevada apresentaram mais eventos cardiovasculares.(70) Em uma coorte prognóstica em pacientes portadores de cardiopatia chagásica, o valor da PAS foi um bom

preditor de mortalidade em pacientes com IC congestiva. (Quando avaliados em conjunto com um eletrocardiograma anormal, verificou-se que diversas variáveis (PAS, a presença de fibrilação atrial, o índice cardiotorácico, e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo), foram negativamente correlacionados com a sobrevivência. (71) A PDp pós- teste menor em chagásicos quando comparada aos saudáveis e isquêmicos assim como ocorreu com o PC pré e pós teste . A PDp é menor no repouso para chagásicos em relação ao controle no repouso e menor em relação ao controle e isquêmicos pós teste, bem como a PC que é menor no repouso e pós-teste em relação isquêmicos e controle . Isso está relacionado ao fato de os pacientes chagásicos terem maior acometimento miocárdico em virtude de agressão direta do parasita, anormalidades microvasculares coronarianas. (72) E principalmente a falha de mecanismo adaptativo ao exercício a disautonomia simpática e parassimpática muito característica na doença de Chagas com diminuição da atividade do simpático e uma exacerbação do parassimpático ocasionando aumento do volume sistólico e da FC como esperado no exercício conseqüentemente a pequena alteração das pressões sanguíneas. Além do que o aumento da PSC está ligado à hipertrofia vascular e progressão da aterosclerose. (73) De maneira crônica a IC por Chagas é uma cardiomiopatia inflamatória fibrosante progressiva que resulta em dano permanente ao miocárdio. (74) Esta lesão muscular leva à dilatação e arritmia cardíaca em última análise ineficiente acoplamento, contribuindo para a diminuição do volume de ejeção ventricular e redução da pressão arterial central. (75)

O grupo IC isquêmica apresentou um IAx maior em relação ao grupo IC por Chagas e controle saudáveis pós teste. O IAx mede a intensidade da reflexão da onda no interior do vaso, sendo assim um indicador de rigidez arterial. Numa árvore arterial normal a onda sistólica é refletida por cada bifurcação e retorna para a aorta durante a diástole impulsionando a perfusão coronariana durante essa fase do ciclo cardíaco. Em artérias com distensibilidade diminuída a onda retorna prematuramente atinge a raiz da aorta durante a

sístole aumentando assim a pressão sistólica e a sobrecarga do VE, comprometendo assim a perfusão coronariana, fato não observado nos chagásicos. (76) A elevação de IAx é um indicativo de estresse sistólico prolongado sobre o ventrículo esquerdo que contribui com a hipertrofia ventricular esquerda e aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo. (77) segundo o estudo CAFE o aumento do Aix está relacionado hipertrofia do ventrículo esquerdo, doenças coronarianas e eventos cardiovasculares tais características estão presentes na IC isquêmica. Em um estudo feito com TA comparando pacientes com DM tipo 2 e saudáveis esses pacientes apresentaram paradoxalmente um IAx menor em relação ao grupo controle muito provavelmente em virtude dos mecanismos adaptativos cardíacos ainda estarem intactos.(78)

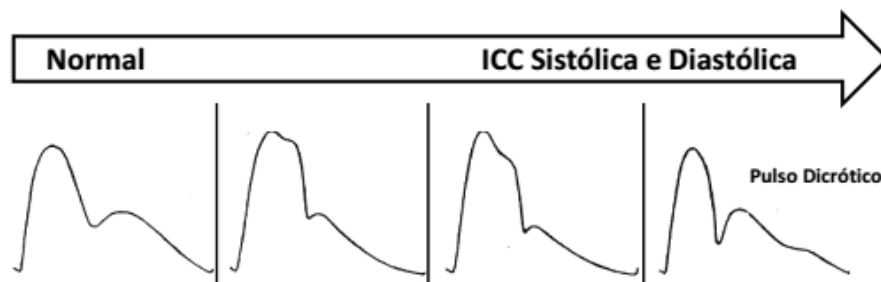
Os pacientes isquêmicos apresentaram um IAx com tendência em elevação em relação aos chagásicos e saudáveis. A cardiopatia isquêmica está comprovadamente associada com disfunção endotelial significativa, associado com os fatores de risco cardiovascular (HAS, DM, DLP e tabagismo) mais prevalentes nesse grupo. (79) Estudos já demonstraram que o enrijecimento arterial está correlacionado com maior mortalidade cardiovascular em pacientes portadores de IC de etiologia isquêmica. (80) Villacorta e colaboradores demonstraram que as propriedades elásticas das grandes artérias não são afetadas pela doença de Chagas, independentemente da vasculite causada pela doença de chagas. (81) Os pacientes chagásicos apresentaram IAx semelhante aos pacientes saudáveis, levantando a hipótese de que alterações na complacência arterial não estejam presentes em todas as etiologias de IC. As propriedades elásticas das grandes artérias são importantes determinantes da fisiologia circulatória. (82) Outra possibilidade é que os pacientes com doença de Chagas tem comprometimento do barorreflexo, o que seria um mecanismo responsável, pelo menos em parte, por uma diminuição da distensibilidade arterial. (83) Entretanto isso não foi observado no nosso estudo. Santos e colaboradores as alterações autonômicas estão mais ligado à

densidade e a complexidade das arritmias ventriculares. Então pacientes com maior quantidade e qualidade de arritmias podem ter algum comprometimento de distensibilidade. Vale ressaltar que esse é um artigo inédito com medidas de distensibilidade pré e pós-teste ergométrico para chagásicos isquêmicos e saudáveis.

Segundo Jidong Sung et al a atividade física de curta duração como o teste ergométrico pode melhorar a complacência vascular pela modulação simpato adrenérgica do tônus muscular na parede arterial que é influenciada pela atividade sistema nervoso autônomo e vasodilatadores derivados de células do endotélio vascular. Como o óxido nítrico que é um importante vasodilatador dependente do endotélio e também reduz a resposta vaso constrictora para a estimulação do receptor alfa adrenérgico. Nesse estudo houve uma queda da velocidade da pressão de pulso 10 minutos após a realização do teste observada em pacientes coronariopatas em relação ao grupo de saudáveis. (84) Apesar da PP estar associado com acidente vascular cerebral, doença coronária, IC permanece controverso se o PP tem maior utilidade preditiva do PAS ou PAD. (85) No nosso estudo, encontramos valores semelhantes de PP nos pacientes chagásicos e isquêmicos e indivíduos saudáveis.

Na avaliação da forma da onda de pulso foi possível diferenciar os indivíduos saudáveis dos pacientes chagásicos e isquêmicos. Os pacientes isquêmicos apresentaram uma onda de pulso sugerindo disfunção sistólica e redução da complacência arterial, compatível com o achado do IAX aumentado, associado aos fatores de risco cardiovascular e alterações na parede arterial compatíveis com a IC isquêmica. Já nos pacientes chagásicos, apesar de não haver alterações na onda de pulso sugerindo rigidez arterial aumentada, os pacientes apresentaram uma onda de pulso dicrótico, que está associada com condições caracterizadas por baixo débito cardíaco. Com baixo débito cardíaco o tamanho relativo da incisura torna-se exagerado em comparação com a pulsação global, criando assim a forma de onda em forma

de M característica do pulso dicrótico (Figura 3). (86) Os achados na forma da onda de pulso pela TA caracterizaram pacientes portadores de IC com disfunção sistólica e diastólica, mas diferenças com relação à complacência arterial.



Nos casos de elasticidade arterial normal o acoplamento sistólico-diastólico ventrículo vascular tem importante papel na diminuição da pós-carga do VE e melhora do fluxo sanguíneo coronário. Em consequência da rigidez das artérias elásticas ocorre aumento da pós-carga maneira direta pela ineficiência do acoplamento e indireta pela aceleração do retorno da periferia da onda arterial de reflexão que aumenta resistência a FEVE. O acoplamento ventrículo-arterial ineficiente também pode estar relacionado com a redução da complacência miocárdica combinada com a rigidez arterial, o que tem implicações significativas para IC isquêmica. (87) O Ineficiente acoplamento ventrículo-arterial resulta em gasto energético do miocárdio pelo trabalho realizado, com comprometimento da coordenação de relaxamento do ventrículo esquerdo e enchimento diastólico inicial. (88) Comparado com o grupo IC chagásica, o grupo IC isquêmica apresenta um maior número de fatores de risco (dislipidemia, hipertensão, DM e tabagismo - Tabela 1) que contribuem para a doença vascular inflamatória, lesão vascular e rigidez arterial. A rigidez arterial está intimamente ligada à doença arterial coronariana. (89) Essas características, únicas para IC isquêmica, podem ser a principal razão para os resultados do estudo atual.



Segundo avaliação do teste ergométrico tanto paciente com IC isquêmica quanto chagásica apresentam tempo similar de permanência em esteira em relação aos saudáveis. Entretanto é observada uma  $F_{c\text{máx.}}\%$ FC predita, Pico de  $VO_2$  e METS com valores mais elevados em saudáveis quando comparados aos pacientes com IC isso se deve provavelmente a falha no mecanismos de adaptação do organismo a atividade física que envolve grandes grupos musculares. Tais mecanismos são descritos também por Nóbrega et al onde ocorre vasodilatação metabólica com diminuição da resistência vascular periférica através da ação de vasodilatadores locais (potássio, adenosina, íons de hidrogênio entre outros) Além do que a atividade muscular ocasiona um aumento na pressão de pulso que, por conseguinte aumenta o estresse de cisalhamento que libera óxido nítrico, um vasodilatador liberado pelo endotélio. Observamos também a ação de outro potente vasodilatador é o  $CO_2$  que é liberado com aumento da FC e volume sistólico. Esse ajuste contrabalança diminuição da RVS com o aumento do fluxo. Tal fato não observado nos pacientes com IC de forma sincrônica e efetiva. (90)

Dentre os achados ecocardiográficos ressalta se um comportamento similar para pacientes com IC chagásica e isquêmica. Com exceção dos diâmetros sistólicos e diastólicos esquerdos que são maiores nos chagásicos comparados aos saudáveis e isquêmicos. Tal fato se deve ao dano miocárdico global que é maior na doença de chagas que em outras cardiomiopatias primárias. A cardiomiopatia chagásica é caracterizada por uma por miocardite maciça que tem origem na fibrose miocárdica. E o acometimento do ventrículo esquerdo confere pior prognóstico e capacidade para o exercício. (91) De maneira crônica a IC por Chagas é uma cardiomiopatia inflamatória fibrosante progressiva que resulta em dano permanente ao miocárdio. Esta lesão muscular leva à dilatação e arritmia cardíaca, contribuindo para a diminuição do volume de ejeção ventricular e redução da pressão arterial central. (92) Em contrapartida outro trabalho do nosso grupo que avalia a relação à resposta ao

exercício aeróbico através do ecocardiograma com doppler demonstra que o pico de VO<sub>2</sub> está correlacionado com pressão de enchimento diastólico e a função ventricular direita essas variáveis podem fornecer uma descrição precisa da severidade da doença e portanto o risco de eventos adversos

Comparado com o grupo IC chagásica, o grupo IC isquêmica apresenta um maior número de fatores de risco (dislipidemia, hipertensão, DM e tabagismo - Tabela 1) que contribuem para a doença vascular inflamatória, lesão vascular e rigidez arterial. A rigidez arterial está intimamente ligada à doença arterial coronariana. (93) Essas características, únicas para IC isquêmica, podem ser a principal razão para os resultados do estudo atual.

O presente estudo tem algumas limitações. O desenho transversal não permite a detecção de uma relação causa-efeito; apenas uma análise descritiva das variáveis estudadas. Estudos longitudinais são necessários para confirmar a nossa hipótese de que a relação entre fatores de risco cardiovascular pode explicar os nossos achados. Não realizamos análises de subgrupo com outras etiologias de IC, como os grupos com outros mecanismos de IC não isquêmicas. Assim, a generalização desses resultados para outras etiologias podem ser limitados. Estudos futuros devem também avaliar os efeitos do exercício aeróbico em medições coortes com outras etiologias. Por último, foram avaliados somente os efeitos de uma única sessão aguda de exercício através de um teste de esforço máximo usando uma carga de trabalho aumentando progressivamente. Portanto, pesquisas futuras devem repetir análises semelhantes utilizando diferentes estímulos de exercícios: individual (exemplo: sessão de exercício submáximo) e formação crônica (exemplo: programa de exercícios 12 semanas).

## **9.0 CONCLUSÃO**

Em suma pacientes com IC isquêmica e IC Chagásica têm diferentes características vasculares bem como ajustesa uma sessão aguda de exercício. Os pacientes com insuficiência

cardíaca de origem chagásica apresentaram menor resposta hiperreativa das pressões central e periférica. Já os de origem isquêmica apresentaram um aumento da rigidez arterial.

### **CONFLITOS DE INTERESSES**

Nenhum.

## 10.0 BIBLIOGRAFIA

1. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. (2009) III Brazilian guidelines on chronic heart failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 93(1 Suppl 1):3-70.
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues et al. (2012) Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 98(1 Suppl 1):1-33.
3. Weber T, Auer J, Lamm G, O'Rourke MF, Eber B (2007) Arterial stiffness, central blood pressures, and wave reflections in cardiomyopathy-implications for risk stratification *Journal of cardiac failure* 13 (5):353-359.
4. Abhayaratna WP, Srikusalanukul W, Budge MM (2008) Aortic stiffness for the detection of preclinical left ventricular diastolic dysfunction: pulse wave velocity versus pulse pressure. *Journal of hypertension* 26 (4):758-764.
5. Dobarro D, Gomez-Rubin C, Sanchez-Recalde A, Olias F, Bret-Zurita M, Cuesta-Lopez E, et al. (2008) Chagas' heart disease in Europe: an emergent disease? *Journal of cardiovascular medicine* 9(12):1263-7.
6. Bonney KM, Engman DM (2008) Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many *Curr Mol Med* 8 (6):510-518
7. Bestetti RB, Muccillo G. (1997) Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *International journal of cardiology* 60(2):187-93.
8. Bonney KM, Engman DM (2008) Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many *Curr Mol Med* 8 (6):510-518
9. Röss K, Taylor RS, Singh S, Coats JS, Ebrahim S (2004) Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane data base Syst Rev* (3):1-38
10. Veiga MF, Rodrigues IF, Cardinalli-Neto A, Otaviano AP, da Rocha BF, Bestetti RB (2011) Clinical course of patients with chronic systolic heart failure due to the association of Chagas disease and systemic arterial hypertension. *International journal of cardiology* 149 (1):122-124.
11. Herrera RN, Amaya ED, Aguilar CPR, Turoni CJ, Maranon R, Berman SG, Luciarci HL, Coviello A, Bruno MP (2011) Inflammatory and prothrombotic activation with conserved endothelial function in patients with chronic asymptomatic Chagas disease. *Clinical and applied thrombosis-hemostasis* 17(5):502 -507
12. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV (2007) Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 115(9):1109-23.
13. Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL (2007) An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert review of anti-infective therapy* 5(4):727-43.

14. Marin Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV (1999) Chagas' heart disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 72(3):247-80.
15. Weber T (2011) Measurement of arterial stiffness and wave reflections: does body position matter? *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 34 (2):164-165.
16. Mosterd A, Hoes AW. (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 93(9):1137-4
17. Meneghelo RS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra et al. (2010) III Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq. Bras. Cardiol.* 95(5(suppl1)):1-26
18. Ministério da Saúde. DATASUS. Indicadores e dados básicos - Brasil – 2013.
19. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. (2011) Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 97(2 Suppl 3):1-48.
20. Munoz-Saravia SG, Haberland A, Wallukat G, Schimke I. (2012) Chronic Chagas' heart disease: a disease on its way to becoming a worldwide health problem: epidemiology, etiopathology, treatment, pathogenesis and laboratory medicine. *Heart failure reviews* 17(1):45-64.
21. Ramos R.B. FJJ, Mansur A.P. (2005) A Insuficiência Cardíaca no Brasil e no mundo e avaliação da influência econômica. In: Nobre F., Serrano Jr C.V. *Tratado de Cardiologia SOCESP Barueri, SP.: Manole.*
22. Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. (2005) Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 85(1):3-8.
23. Bocchi E. A. FSMA. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca. In: Nobre F., Serrano Jr C. V. *Tratado de Cardiologia SOCESP. Barueri, SP: Manole, 2005.*
24. Ross R. (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 340(2):115-26.
25. Ross R. (1990) Mechanisms of atherosclerosis a review. *Advances in nephrology from the Necker Hospital* 19:79-86.
26. Ross R. (1986) The pathogenesis of atherosclerosis an update *The New England journal of medicine* 314(8):488-500.
27. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC. (2000) Chagas' heart disease. *Clinical cardiology* 23(12):883- 890.
28. Wright CI, Scholten HJ, Schilder JC, Elsen BM, Hanselaar W, Kroner CI, et al. (2008) Arterial stiffness, endothelial function and microcirculatory reactivity in healthy young males. *Clinical physiology and functional imaging* (5):299-306.

- 29.Chong AY, Freestone B, Patel J, Lim HS, Hughes E, Blann AD, et al.(2006) Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *The American journal of cardiology*. 97(5):671-5.
- 30.Duprez DA.(2010) Arterial stiffness and endothelial function: key players in vascular health. *Hypertension* 55(3):612-3.
- 31.Truccolo AB, Dipp T, Eibel B, Ribeiro RA, Casali KR, Irigoyen MC, et al.(2013) Association between endothelial function and autonomic modulation in patients with Chagas disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 100(2):135-40.
- 32.Hlimonenko I, Meigas K, Viigimaa M, Temitski K.(2007) Assessment of Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in different arteries in patients with severe coronary heart disease. *Conference proceedings : Annual international Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (10):1703-6.
- 33.Garcia-Alvarez A, Sitges M, Heras M, Poyatos S, Posada E, Pinazo MJ, et al. (2011) Endothelial function and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with Chagas disease living in a nonendemic area. *Revista espanola de cardiologia* 64(10):891-6.
- 34.Consolim-Colombo FM, Lopes HF, Rosetto EA, Rubira MC, Barreto-Filho JA, Baruzzi AC, et al.(2004) Endothelial function is preserved in Chagas' heart disease patients without heart failure. *Endothelium : journal of endothelial cell research* 11(5-6):241-6.
- 35.Borlaug BA, Kass DA.(2011) Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Cardiology clinics* 29(3):447-59.
- 36.Nichols WW, Pepine CJ.(1992) Ventricular/vascular interaction in health and heart failure. *Comprehensive therapy* 18(7):12-9.
- 37.McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, et al.(2006) Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 48(4):602-8.
- 38.Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, Rosen BD, Carvalho B, Nasir K, et al.(2008) Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 28(1):194-201.
- 39.Areosa CM, Almeida DR, Carvalho AC, Paola AA. (2007) Evaluation of heart failure prognostic factors in patients referred for heart transplantation. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 88(6):667-73.
- 40.Patvardhan E, Heffernan KS, Ruan J, Hession M, Warner P, Karas RH, et al.(2011) Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors. *Cardiology research and practice* 253-258.
- 41.Gkaliagkousi E, Douma S.(2009)The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. *Hippokratia* 13(2):70-5.

42. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. (2001) Pulse wave analysis. *British journal of clinical pharmacology* 51(6):507-22.
43. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, Eguchi K, Hoshida S, Shimada K (2004). Reproducibility of arterial stiffness indices simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 27(11):851-7.
44. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. (1998) Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *Journal of hypertension* 16(12 Pt 2):2079-84.
45. Weber T, Auer J, Lamm G, O'Rourke MF, Eber B. (2007) Arterial stiffness, central blood pressures, and wave reflections in cardiomyopathy-implications for risk stratification. *Journal of cardiac failure* 13(5):353-9.
46. Knappe D, Pouleur AC, Shah AM, Bourgoun M, Brown MW, Foster E, et al. (2013) Acute effects of withdrawal of cardiac resynchronization therapy on left and right ventricular function, dyssynchrony, and contractile function in patients with New York Heart Association functional class I/II heart failure: MADIT-CRT. *Journal of cardiac failure* 19(3):149-55.
47. Uretsky BF, Thygesen K, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, et al. (2008). Predictors of mortality from pump failure and sudden cardiac death in patients with systolic heart failure and left ventricular dyssynchrony: results of the CARE-HF trial. *Journal of cardiac failure* 14(8):670-5.
48. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Rande JL, Gueret P, Monin JL, et al. (2012) Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 76(1):127-36.
49. Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J, Maciel BC, Andrade JL, Mathias W, Jr., et al. (2004) Guideline for indication and utilization of echocardiography in clinical practice. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 82 Suppl 2:11-34.
50. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. (2009) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 22(2):107-33.
51. Bajraktari G, Emimi M, Shabani X, Berisha V, Selmani H, Rexhepaj N, et al. (2009) Predictors of mortality in medically treated patients with congestive heart failure of nonrheumatic etiology and reduced systolic function. *European journal of internal medicine* 20(4):362-5.
52. Camarozano A. RA, Maciel, B. C. Brindeiro Filho B., Horowitz E. S., Pena J. L. B., Weitzel L. H., Barbosa M. M., M. C. P. Nunes, Zielinsky P., Cassar R., Tascia R., Morhy S. S., Barberato S. H., Moisés V. A., Gimenes V., Mathias Jr W. (2009) Diretrizes das indicações da ecocardiografia. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 93(6 supl.3):e265-e302.

53. Pazin-Filho A, Romano MM, Gomes Furtado R, de Almeida Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA, et al. (2007) Left ventricular global performance and diastolic function in indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 20(12):1338-43.
54. Nunes C, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. (2008) Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *International journal of cardiology* 127(3): 372-9.
55. Meneghelo RS AC, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. (2010) III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 95 (5 (Suppl 1)):1-26.
56. Fletecher GF, Ades AF, Kiglifield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson DP, Williams MA. (2013) Exercise standarts fot testing and training. *Circulation* 128:873-934.
57. Flyynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Blumenthal JA, Ellis JS, Fine JL, Howllet JG, Keteyian SJ, Kitzman DW, Kraus WE, Miller NH, Schulman KA, Spertus JA, O Connor, Weinfurt KP. (2009) Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: Findings from HF-ACTION randomized control trial. *JAMA* 301(14):1451-1459.
58. Harjola VP, Kilavuori K, Virkamaki A. (2006) The effect of moderate exercise training on Skeletal muscle myosin have chain distribution in chronic heart failure. *Int. J. Cardiol* 109(3): 335-338.
59. Darne B Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L (1989) Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 13 (4):392-400.
60. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA (2004) Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 147 (2):354-360.
61. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA (1997) Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 95 (7):1827-1836.
62. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(10):1086-119.
63. Douglas PS, DeCara JM, Devereux RB, Duckworth S, Gardin JM, Jaber WA, et al. Echocardiographic imaging in clinical trials: American Society of Echocardiography Standards for echocardiography core laboratories: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(7):755-65.



64. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2010;85(5):460-72.
65. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;51(6):507-22.
66. Pereira Junir CB, Markman Filho B.(2014) Clinical and echocardiographic predictors of mortality in chagasic cardiomyopathy systematic review.*Arq. Bras. C ardiol* 102(6): 602-610.
67. Williams B, Lacy PS, Tom SM, Cruickshank K, Colier D, Hughes AD, Thuston H, O' Rourke M.(2006) Differential impact of blood pressure –lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study 113: 1213-1225
68. Pereira Junir CB, Markman Filho B.(2014) Clinical and echocardiographic predictors of mortality in chagasic cardiomyopathy systematic review.*Arq. Bras. Cardiol* 102(6): 602-610.
69. Takazawa K (2005) Augmentation index in heart disease. *American journal of hypertension* 18 (1 Pt 2):15S-1 8S.
70. Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Berry KL, Kingwell BA, Dewar EM, et al. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives. ANBP2 Investigators. Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly. *American journal of hypertension*. 2001;14(6 Pt 1):573-7.
71. Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2010;28(10):2068-75.
72. Pereira Junir CB, Markman Filho B.(2014) Clinical and echocardiographic predictors of mortality in chagasic cardiomyopathy systematic review.*Arq. Bras. C ardiol* 102(6): 602-610.
73. Williams B, Lacy PS, Tom SM, Cruickshank K, Colier D, Hughes AD, Thuston H, O' Rourke M.(2006) Differential impact of blood pressure –lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study 113: 1213-1225.
74. Kim DB, Baek SH, Jang SW, Shin DI, Park CS, Park HJ, Kim PJ, Jung HO, Seung KB (2013) Improvement of arterial stiffness in the transition from acute decompensated heart failure to chronic compensated heart failure. *Clinical cardiology* 36 (6):358-362.
75. Takazawa K (2005) Augmentation index in heart disease. *American journal of hypertension* 18 (1 Pt 2):15S-1 8S.
76. Santiago LM, Simões AR, Ricardo Miranda P, Matias C , Rosendo I, Santos T, Neto MDAG, Francisco MDOP(2013) Peripheral blood pressure by Dinamap and central blood

pressure by applanation tonometry in outpatient general practice. *Rev. Port. Cardiol* 32(6):497-503.

77. Hlimonenko I, Meigas K, Viigimaa M, Temitski K (2007) Assessment of pulse wave velocity and augmentation Index in different arteries in patients with severe coronary heart disease. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society - Engineering in Medicine and Biology Society Conference 2007:1703-1706.
78. Sacre JW, Holland DJ, Jenkins C, Sharman JE.(2011) Augmentation index immediately after maximal exercise in patients with type 2 diabetes melitus. *American College of sports medicine* 44(1):75-83.
79. Snoer M, Monk-Hansen T, Olsen RH, Pedersen LR, Simonsen L, Rasmussen H, et al(2012). Insulin resistance and exercise tolerance in heart failure patients: linkage to coronary flow reserve and peripheral vascular function. *Cardiovascular diabetology*.11:97.
80. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al.(2010) Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*.121(4):505-11.
81. Villacorta H, Bortolotto LA, Arteaga E, Mady C.(2006) Aortic distensibility measured by pulse-wave velocity is not modified in patients with Chagas disease. *Journal of negative results in biomedicine* 5:9.
82. Weber T, Auer J, Lamm G, O'Rourke MF, Eber B.(2007) Arterial stiffness, central blood pressures, and wave reflections in cardiomyopathy-implications for risk stratification. *Journal of cardiac failure* 13(5):353-9.
83. Marin-Neto JA.(1998) Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. *International journal of cardiology* 66(2):129-31.
84. Jidong S, Yang JH, Cho SJ, Hong SH, Huh EH, Park SW.(2009) *J. Korean Med. Sci.*24:795-799
85. Mosley WJ, 2nd, Greenland P, Garside DB, Lloyd-Jones DM.(2007) Predictive utility of pulse pressure and other blood pressure measures for cardiovascular outcomes. *Hypertension* 49(6):1256-64.
86. Tartiere JM, Logeart D, Safar ME, Cohen-Solal A. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *Journal of human hypertension*. 2006;20(3):213-9.
87. Holland DJ, Sacre JW, Leano RL, Marwick TH, Sharman JE (2011) Contribution of abnormal central blood pressure to left ventricular filling pressure during exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of hypertension* 29 (7):1422-1430.
88. Hebert K, Lopez B, Michael C, Franco E, Dias A, Trahan P, Huang S, Tamariz L, Arcement L (2010) The prevalence of peripheral arterial disease in patients with heart failure

by race and ethnicity. *Congestive heart failure* 16 (3):118-121.

89. Russo C, Jin Z, Takei Y, Hasegawa T, Koshaka S, Palmieri V, Elkind MSV, Homma's , Sacco RL, Di'Tulio MR. (2011) Arterial wave reflection and subclinical left ventricular systolic dysfunction 29(3):574-582.

90. Nobrega ACL, O' Leary D, Silva BM, Marongiu E, Piepoli MF, Crisafulli A(2014) Neural regulation of cardiovascular response to exercise: Role of central commans and peripheral afferents. *BioMed Research International* (2014):1-20.

91. Pereira Junir CB, Markman Filho B.(2014) Clinical and echocardiographic predictors of mortality in chagasic cardiomyopathy systematic review. *Arq. Bras. C ardiol* 102(6): 602-610.

92. Williams B, Lacy PS, Tom SM, Cruickshank K, Colier D, Hughes AD, Thuston H, O' Rourke M.(2006) Differential impact of blood pressure –lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study 113: 1213-1225.

93. Russo C, Jin Z, Takei Y, Hasegawa T, Koshaka S, Palmieri V, Elkind MSV, Homma's , Sacco RL, Di'Tulio MR. (2011) Arterial wave reflection and subclinical left ventricular systolic dysfunction 29(3):574-582.

## **11.0ANEXOS :**

### **11.1 MANUSCRITO**

**A MAXIMAL BOUT OF MAXIMAL EXERCISE TESTING DOES NOT CHANGE VASCULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE**

**Short Title: Exercise on vascular function in HF patients**

Priscilla Flavia de Melo<sup>1,2</sup>, Vinicius Z. Maldaner da Silva<sup>1,2</sup>; Alexandra C.G.B. Lima<sup>1,2</sup>,  
Maria E.B. Otto<sup>1,2</sup>, Gaspar R. Chiappa<sup>5</sup>, Marianne L. da Silva<sup>1,2</sup>, Luiz T. Giollo Jr<sup>4</sup>, José F.  
Vilela-Martin, MD<sup>4</sup>, Ross Arena<sup>3</sup>, Gerson Cipriano Jr<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Heart Institute of Distrito Federal – Brasilia- Brazil; <sup>2</sup>Health and Technologies Post Graduation Program - University of Brasilia – Brasilia, Brazil; <sup>3</sup>University of Illinois Chicago, College of Applied Health Sciences, Department of Physical Therapy and Integrative Physiology Laboratory, Chicago, IL – USA; <sup>4</sup> Hypertension Clinic-Internal Medicine Department State Medical School of São José do Rio Preto, Brazil; <sup>5</sup> - Laboratory of Exercise Physiopathology, Department of Cardiology, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS, Brazil

**Funding Support:** DPP - University of Brasilia, CNPq - National Counsel of Technological and Scientific Development

**Conflicts:** None

Word Count: Abstract = 198

#### **Address for Correspondence:**

Viinicius Z. Maldaner da Silva.

Ceilândia Faculty - University of Brasilia

QNN 14 Área Especial - Ceilândia Sul

Brasília - DF – Brasil – ZIP CODE 72220-140

Phone: +55 61 3107-8401 / 3107-8416

## **ABSTRACT**

**Background:** Heart failure (HF) is characterized by a central and peripheral pathophysiologic alterations, among which is arterial stiffness. An acute bout of maximal exercise testing (ABMET) improves peripheral endothelial function, but its effects in patients with HF have not been elucidated.

**Methods:** We enrolled 31 male subjects with and without HF referred for treadmill exercise testing. Vascular function (Aix) and central blood pressure (CSP) were measured using applanation tonometry before and after 30 minutes of an ABMET.

**Results:** Individuals with Chagasic HF had lower CSP ( $88 \pm 10.10$  mmHg) compared to Ischemic HF ( $108 \pm 15.29$  mmHg) and healthy controls ( $108 \pm 13.97$ ) at rest ( $p < 0.05$ ). The ischemic HF patients demonstrated a higher Aix ( $93 \pm 9.8$ ) compared to chagasic HF ( $80 \pm 17.9$ ) and healthy controls ( $80 \pm 13.4$ ) at rest ( $p < 0.05$ ). The ABMET decreased the Aix in healthy controls ( $80 \pm 13.4$  vs.  $68 \pm 12.9$ ,  $p < 0.05$ ) and Chagasic HF patients ( $80 \pm 17.9$  vs.  $74 \pm 16.2$ ,  $p < 0.05$ ), but not in ischemic HF patients ( $93 \pm 9.8$  before and  $93 \pm 10.6$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Individuals with ischemic HF have a higher arterial stiffness compared to patients with Chagasic HF and healthy controls.

**KEY WORDS:** heart failure; vascular stiffness; exercise test

## **INTRODUCTION**

Heart Failure (HF) is a chronic condition carrying a disconcerting morbidity and mortality [1]. HF is characterized by a complex blend of central and peripheral pathophysiologic alterations, among which is endothelial dysfunction and increased arterial stiffness [2,3]. Both endothelial dysfunction and arterial stiffness are gaining increased recognition as important facets of the HF process and have both been shown to be significant prognostic markers in this population [4,5]. A primary etiology of HF is ischemic heart disease, which has been a well-established pathophysiological mechanism [6]. Moreover, HF secondary to Chagas disease is endemic throughout South America, and additional non-endemic countries such as Spain and the United States [7]. In countries where this condition is present, Chagas HF poses as a significant public health burden, due to high morbidity and mortality [7,8].

Once present, increased central aortic stiffness likely accelerates the downward spiraling clinical trajectory of HF by increasing systolic afterload and worsening ventricular-vascular coupling [9]. Central aortic stiffness can be evaluated by the augmentation index (AIx), measured by applanation tonometry (AT) [5]. This approach to quantifying aortic stiffness has been found to be both a reliable and valid [10,11]. Moreover, several studies have shown that an increase in central systolic blood pressure is independent of changes in mean arterial blood pressure [12,13]. Thus, the degree of central aortic stiffness is not captured through peripheral hemodynamic measurements. Given the potential clinical importance of central aortic stiffness, a case may be made for direct measurement of this variable.

Aerobic exercise elicits numerous physiologic and clinical benefits in patients with HF and is thus considered a standard of care [14]. Both an acute bout of aerobic exercise as well as a chronic training program improves peripheral endothelial function [15]. However, we are unaware of any study that has assessed the effect of either an acute bout of aerobic exercise or a chronic training program on central blood pressure, estimated by AT, in patients with HF. Therefore, the aim of the current study was to evaluate the acute effects of a single bout of

maximal aerobic exercise on central blood pressure and vascular stiffness in HF patients with an ischemic or Chagasic etiology. We hypothesize that central blood pressure would improve (i.e. reduce) after an acute bout of maximal aerobic exercise in HF patients. We further hypothesized that this improvement would occur irrespective of HF etiology (i.e. ischemic and Chagas).

## **METHODS**

The current investigation consisted of 31 male subjects (11 ischemic HF, 10 Chagas HF, and 10 healthy controls matched by age and body mass index) were included in this analysis. All subjects were on stable pharmacological management prior to initiation of the study and treated by the same cardiologist. All study patients were recruited from Cardiology Institute of Distrito Federal. The recruited subjects in both the ischemic HF and Chagas HF groups satisfied the following inclusion criteria: 1) a diagnosis of heart failure[2] documented for at least 6 months, 2) echocardiography showing left ventricular systolic dysfunction, 3) New York Heart Association Classification II-III, 4) no participation in either a resistance or aerobic training program for at least 3 months prior to study initiation. The Chagasic patients were selected based on the presence of at least 2 positive serological tests using distinct techniques (indirect hemagglutination or indirect immunofluorescence) and the ischemic HF patients has confirmed coronary artery disease by angiography. Any subject with a previous diagnosis of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease [16] or who were unable to perform the exercise protocol was excluded from this study. All subjects provided informed written consent, and the study was approved by the Ethics Committee of the Heart Institute of Distrito Federal.

### **Design and Procedures**

#### *Acute Bout of Maximal Exercise Testing*

Each patient performed a symptom-limited cardiopulmonary exercise test (CPX) on a

treadmill (T2100, General Electric, Waukesha, WI, USA) with an increase of 0.5 metabolic equivalents (METs)/min.<sup>[17]</sup> The aim was to achieve peak exercise in  $\approx 10$  min. If the test duration was  $>12$  min or  $<8$  min, the test was repeated the next day with an appropriate titration of progressive work rate. Ventilatory expired gas analysis was obtained using a metabolic cart (K4, Cosmed<sup>®</sup>, Milan, Italy). The oxygen and carbon dioxide sensors were calibrated prior to each test using gases with known oxygen, nitrogen and carbon dioxide concentrations. The flow sensor was calibrated before each test using a 3-liter syringe. Monitoring consisted of continuous 12-lead electrocardiography (Cardiosoft, General Electric, Waukesha, WI, USA), manual blood pressure measurements (Tyco Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY, USA) every stage, and heart rate (HR) recordings every stage via the electrocardiogram. Test termination criteria consisted of patient request, ventricular tachycardia,  $\geq 2$  mm of horizontal or down-sloping ST segment depression, or a drop in systolic blood pressure (SBP)  $\geq 20$  mmHg during exercise. The same qualified physician conducted each test.

Oxygen uptake ( $\text{VO}_2$  in  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), carbon dioxide production ( $\text{VCO}_2$  in L/min), and minute ventilation (VE in L/min) were collected breath-by-breath throughout the exercise test. Peak  $\text{VO}_2$  was expressed as the highest 30-second average value obtained during the last stage of the CPX. Peak respiratory exchange ratio (RER)[18] was the highest 30-second average value obtained during the last stage of the CPX. Ten second averaged VE and  $\text{VCO}_2$  data, obtained from the initiation of exercise to peak, were input into spreadsheet software (Microsoft Excel, Microsoft Corp., Bellevue, WA, USA) to calculate the VE/ $\text{VCO}_2$  slope via least squares linear regression ( $y=mx+b$ ,  $m=\text{slope}$ ) .[19]

#### *Applanation Tonometry (AT)*

All parameters were measured at constant temperature in a quiet room. To avoid potential diurnal variation, the participants were tested at the same time of the day throughout



the study period. The participants abstained from caffeine and intense physical activity for 24 hours before being tested. After resting supine for least at 20 minutes, pressure waveforms and amplitude were obtained by AT ((HEM – 900AI, Omron HealthCare Co., Ltd., Kyoto, Japan). Peaks of inflection points or peaks that corresponded to first systolic blood pressure (SBP1) and second systolic blood pressure (SBP2) were obtained by multidimensional derivatives of the original pulse waveforms. As an index of wave reflection, AIx was defined as the ratio of the height (SBP2/SBP1) of the late systolic shoulder peak (P2) to that of the early systolic peak/shoulder (P1). The PP<sub>p</sub> was measured simultaneously on right arm with an oscilometer device (OMROM MIT elite plus, OMROM Health Care Inc, IL, USA) suitably coupled to the device. PP<sub>p</sub> was calculated as the difference between peripheral systolic blood pressure (SBP<sub>p</sub>) and diastolic blood pressure (DBP<sub>p</sub>). SBP2, used to reflect the CSP index, was calculated from the radial pulse wave by a validated generalized transfer function[20]. The AT measurement was made immediately before and after the acute bout of aerobic exercise.

### *Echocardiography*

Left ventricular ejection fraction (LVEF %) and LV mass were assessed by two-dimensional echocardiography using a Sonos 5500 device (Hewlett – Packard, Andover, USA) after at least 15 minutes of rest. Assessments were performed in accordance with American Society of Echocardiography recommendations [21].

### *Statistical Analysis*

All analyses were carried out using a statistical software package (Graphpad Prism<sup>®</sup> version 5 software, Graphpad software, Inc., La Jolla, CA, USA). Values for continuous variables were represented as mean  $\pm$  standard deviation. A one way analysis of variance (ANOVA) assessed differences in continuous variables between ischemic HF, Chagas HF and healthy controls groups. *Post hoc* analysis was performed by the Tukey test. All statistical tests with a p-value

<0.05 were considered significant.

## RESULTS

Baseline, echocardiographic and CPX characteristics are listed in **Table 1**. Subjects with HF were either in NYHA class II or III and all presented with a history of hypertension and dyslipidemia. Pharmacologic management was consistent with current clinical standards. Individuals with Chagas HF all had either a pacemaker or implantable cardioverter defibrillator. CPX results demonstrate functional limitations/abnormalities consistent with HF population.

The groups had a similar duration bout aerobic exercise, but the HF patients had lower peak  $\text{VO}_2$  and higher  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope compared to healthy controls (**Table 2**).

Considering AT measurements (**Table 3**), ischemic HF patients have higher AIx ( $93 \pm 9.8$ ) compared to Chagas HF ( $80 \pm 17.9$ ) and healthy controls ( $80 \pm 13.4$ ) at rest ( $p < 0.05$ ). Compared to the ischemic HF and control groups, the Chagas HF group demonstrated lower values for  $\text{SBP}_p$  and CSP at rest ( $p < 0.05$ ). The acute bout of aerobic exercise decreased the AIx on healthy controls ( $p < 0.05$ ) and Chagas HF patients ( $p < 0.05$ ). However, the AIx did not change in the ischemic HF patients following aerobic exercise ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSSION

The novel findings of this study in patients with HF, secondary to either coronary artery or Chagas disease are as follows: 1) The behavior of AT variables may be influenced by etiology of HF (higher AIx and lower CSP in ischemic HF); 2) the acute bout of maximal exercise testing improved arterial stiffness in Chagas HF and healthy controls (lower AIx after exercise), but not in ischemic HF patients.

The ischemic HF group demonstrated a higher AIx compared to the Chagas HF and healthy control groups. This finding seems to support that vascular dysfunction is not a universally similar phenomenon across all HF etiologies. The AIx is a measure of the effect of the

reflected wave on the systolic pressure at a particular point, and its analysis can provide a range of information on the cardiovascular system and parameters of left ventricular function [22]. A negative alteration in AIx is indicative of prolonged systolic stress on the left ventricle, contributing to left ventricular hypertrophy and an increase of left ventricular mass index [23]. The increase in AIx in the ischemic HF group may be related to the unique pathologic sequelae associated with this etiology; thickened or hardened walls in the large arteries, leading to an increase in left ventricular wall stress and afterload, ultimately accelerating the HF progression [22].

Inefficient ventricular - arterial coupling may be also related with reduced myocardial compliance combined with arterial stiffness, which has significant implications for HF [24]. Inefficient ventricular-arterial coupling results in excessive myocardial energy expenditure for work performed, with impaired coordination of left ventricular relaxation and early diastolic filling [25]. Compared to the Chagas HF group, the ischemic HF group presented with a higher number of risk factors (Dyslipidemia, Hypertension, Diabetes and Smoking – **Table 1**) that contribute to inflammatory vascular disease, vessel injury and arterial stiffness. These characteristics, unique to ischemic HF, may be the primary reason for the findings of the current study.

Chronically, Chagas HF is a progressive fibrosing inflammatory cardiomyopathy that results in permanent heart damage [8]. This muscle damage leads to dilation, cardiac dysrhythmia, and ultimately inefficient ventricular-arterial coupling [26], contributing to a decrease in ventricular stroke volume and reduction of central blood pressure. To our knowledge, this is the first study that has investigated central blood pressure characteristics, either at rest or post exercise, in Chagas HF patients.

Aerobic exercise is a valuable intervention in the primary prevention of arterial stiffening. Previous studies have shown that aerobic exercise acutely reduces AIx [27,15]. Acute changes

in arterial compliance are influenced by regional vasoactive substances released by exercise, such as nitric oxide, leading to vasodilation of the peripheral arteries. The decrease in AIX [15] found in the current study in the Chagas HF and healthy control groups may be secondary to these physiologic processes (**Table 3**). However, acute aerobic exercise did not change AIX in ischemic HF patients. This unique response may be explained by the presence of calcified arteries in this population [28], which are often nondistensible, resulting in no change in arterial compliance after aerobic exercise. Further studies are needed to evaluate the mechanism of this finding.

The present study has some limitations. The cross-sectional design does not allow the detection of a cause-effect relationship; only a descriptive analysis between the studied variables. Longitudinal studies are needed to confirm our hypothesis that relationship of cardiovascular risk factors might explain our findings. We did not perform subgroup analyzes with other HF etiologies, such as groups with other non-ischemic HF mechanisms. Thus, the generalizability of these results to other etiologies might be limited. Future studies should therefore also assess the effects of aerobic exercise on AT measurements in cohorts with other etiologies. Lastly, we only assessed the effects of a single acute bout of aerobic exercise, via a maximal exercise test using a progressively increasing workload. Therefore, future research should repeat similar analyses using different exercise stimuli, both single bouts (i.e. submaximal exercise session) and chronic training (e.g. 12 week exercise program).

In summary, individuals with ischemic HF have higher arterial stiffness compared to those with Chagas HF and healthy controls. Patients with Chagas and ischemic HF show different baseline vascular characteristics as well as responses to an acute bout of aerobic exercise, which may have implications for the way these patients are assessed and managed. Further studies must be developed to explain the pathophysiology of exercise intolerance in HF patients with other etiologies.

## CONFLICTS OF INTEREST

None.

## REFERENCES

1. Aronow WS (2006) Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure. *Cardiol Rev* 14 (3):108-124. doi:10.1097/01.crd.0000175289.87583.e5
2. Mant J, Al-Mohammad A, Swain S, Laramie P (2011) Management of chronic heart failure in adults: synopsis of the National Institute For Health and clinical excellence guideline. *Ann Intern Med* 155 (4):252-259. doi:155/4/252 [pii]
3. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003) Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 289 (2):194-202
4. Weber T, Auer J, Lamm G, O'Rourke MF, Eber B (2007) Arterial stiffness, central blood pressures, and wave reflections in cardiomyopathy-implications for risk stratification. *Journal of cardiac failure* 13 (5):353-359. doi:10.1016/j.cardfail.2007.02.008
5. Abhayaratna WP, Srikusalanukul W, Budge MM (2008) Aortic stiffness for the detection of preclinical left ventricular diastolic dysfunction: pulse wave velocity versus pulse pressure. *Journal of hypertension* 26 (4):758-764. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f55038
6. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW (2011) 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 58 (25):e212-260. doi:S0735-1097(11)02275-3 [pii] 10.1016/j.jacc.2011.06.011
7. Bonney KM, Engman DM (2008) Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med* 8 (6):510-518
8. Veiga MF, Rodrigues IF, Cardinalli-Neto A, Otaviano AP, da Rocha BF, Bestetti RB (2011) Clinical course of patients with chronic systolic heart failure due to the association of Chagas disease and systemic arterial hypertension. *International journal of cardiology* 149 (1):122-124. doi:S0167-5273(11)00139-2 [pii]10.1016/j.ijcard.2011.01.090
9. Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA (2009) Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of cardiac failure* 15 (8):658-664. doi:10.1016/j.cardfail.2009.03.006
10. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA (1999) Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 33 (4):951-958
11. Siebenhofer A, Kemp C, Sutton A, Williams B (1999) The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *Journal of human hypertension* 13 (9):625-629

12. Weber T (2011) Measurement of arterial stiffness and wave reflections: does body position matter? *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 34 (2):164-165. doi:10.1038/hr.2010.214
13. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE (2002) Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American journal of hypertension* 15 (5):426-444
14. Carvalho VO (2012) Aerobic exercise prescription in patients with chronic heart failure: a review in the beta-blocker era. *Journal of cardiovascular medicine* 13 (9):570-574. doi:10.2459/JCM.0b013e328356a3b2
15. Munir S, Jiang B, Guilcher A, Brett S, Redwood S, Marber M, Chowienczyk P (2008) Exercise reduces arterial pressure augmentation through vasodilation of muscular arteries in humans. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 294 (4):H1645-1650. doi:10.1152/ajpheart.01171.2007
16. Quassem A WT, Weinberger SE, Harnania NA, Criner G, Van der Molen T. (2011) Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Annals of Internal Medicine* 155 (3):179-191.
17. Meneghelo RS AC, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. (2010) III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 95 (5 (Suppl 1)):1-26
18. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L (1989) Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 13 (4):392-400
19. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA (2004) Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 147 (2):354-360. doi:10.1016/j.ahj.2003.07.014
20. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA (1997) Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 95 (7):1827-1836
21. Chapman CB, Ewer SM, Kelly AF, Jacobson KM, Leal MA, Rahko PS (2013) Classification of Left Ventricular Diastolic Function Using American Society of Echocardiography Guidelines: Agreement among Echocardiographers. *Echocardiography*. doi:10.1111/echo.12185
22. Takazawa K (2005) Augmentation index in heart disease. *American journal of hypertension* 18 (1 Pt 2):15S-18S. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.10.023
23. Hlimonenko I, Meigas K, Viigimaa M, Temitski K (2007) Assessment of Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in different arteries in patients with severe coronary heart disease. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference 2007:1703-1706. doi:10.1109/IEMBS.2007.4352637
24. Fox JM, Maurer MS (2006) Ventriculovascular coupling in systolic and diastolic heart failure. *Current cardiology reports* 8 (3):232-239
25. Holland DJ, Sacre JW, Leano RL, Marwick TH, Sharman JE (2011) Contribution of abnormal central blood pressure to left ventricular filling pressure during exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of hypertension* 29 (7):1422-1430. doi:10.1097/HJH.0b013e3283480ddc
26. Kim DB, Baek SH, Jang SW, Her SH, Shin DI, Park CS, Park HJ, Kim PJ, Jung HO, Seung KB (2013) Improvement of arterial stiffness in the transition from acute decompensated heart failure to chronic compensated heart failure. *Clinical cardiology* 36 (6):358-362. doi:10.1002/clc.22127
27. Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM (1997) Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *The American journal of physiology* 273 (5 Pt 2):H2186-2191
28. Hebert K, Lopez B, Michael C, Franco E, Dias A, Trahan P, Huang S, Tamariz L, Arcement L (2010) The prevalence of peripheral arterial disease in patients with heart failure by race and ethnicity. *Congestive heart failure* 16 (3):118-121. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00140.x

**Table 1: General Characteristics of Population**

<b>Variables</b>	<b>Control (m ± sd)</b>	<b>Ischemic HF (m ± sd)</b>	<b>Chagasic HF (m ± sd)</b>
Age (years)	55 ± 6,5	56 ± 9,1	50 ± 10,7
BMI (Kg.m <sup>-2</sup> )	26 ± 3,4	26 ± 3,2	24 ± 2,9
<b><u>NYHA</u></b>			
NYHA II	-	11	08
NYHA III	-	-	02
<b><u>Risk Factors</u></b>			
Hypertension	0	09	02
<i>Diabetes Mellitus</i>	0	03	01
Dyslipidemia	0	11	02
Smokers	0	6	01
<b><u>Medications</u></b>			
ACE	0 (0%)	11	10
Beta-Blocker	0 (0%)	11	10
Spironolactone	0 (0%)	11	9
Furosemide	0 (0%)	05	07
Digoxin	0 (0%)	01	05
Statin	0 (0%)	11	01
<b><u>Dispositive</u></b>			
Pacemaker	0	0	02

ICD	0	0	06
Sinusal Rhythm	10	11	7
LVEF (%)	63 ± 4,6	31,84 ± 8,26*	30,60 ± 10,53 <sup>∞</sup>
LVSD (mm)	30 ± 2,1	51 ± 8,26*	63 ± 10,53 <sup>∞≠</sup>
LVDD (mm)	47 ± 2,4	61,91 ± 6,89*	73,20 ± 10,91 <sup>∞≠</sup>
LAV index (ml/m <sup>2</sup> )	16,8 ± 2,6	28,7 ± 9,1*	39,3 ± 14,8 <sup>∞</sup>
E/e' ratio	6,5 ± 0,97	13,90 ± 9,67*	12,07 ± 6,32 <sup>∞</sup>

---

**Legends:** BMI = Body mass Index; ACE = Angiotensin Conversion Enzyme Antagonist; ICD = implantable Cardioverter Defibrillator; LV = left ventricular; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction; LVSD = Left Ventricular Systolic Diameter; LVDD = Left Ventricular Diastolic Diameter; LAV = Left Atrial Volume; E / e ' ratio = ratio between the filling speed myocardial displacement and velocity in early diastole. € = Chi-Square Test. ≈ = One-Way ANOVA for not repeated measures, with a post-test of Newman-Keus; \* = significant difference between IHF and Control Groups; ≠ = Significant difference between IHF and CHF groups; ∞ = Significant differences between CHF and Control Groups.



**Table 2: Maximum Exercise Testing**

Variables	Control	Ischemic HF	Chagasic HF
	(m ± sd)	(m ± sd)	(m ± sd)
<b>Duration (s)</b>	587 ± 107	599 ± 170	567 ± 160
<b>HR rest (hpm)</b>	71 ± 15,4	63 ± 8,4	65 ± 12,8
<b>HR max (hpm)</b>	158 ± 13,9	130 ± 19,9*	112 ± 13 <sup>∞</sup>
<b>%HR predicted</b>	96 ± 7,7	80 ± 11,6*	66 ± 8,6 <sup>∞</sup>
<b>PeakVO<sub>2</sub> (mlO<sub>2</sub>•kg<sup>-1</sup>•min<sup>-1</sup>)</b>	35,23 ± 7	21 ± 8*	23 ± 7 <sup>∞</sup>
<b>METs</b>	10 ± 2	6,2 ± 2,2*	6,8 ± 2 <sup>∞</sup>
<b>VE/VCO<sub>2</sub> slope</b>	22,34 ± 3,4	35,23 ± 5,4*	36,10 ± 5,6 <sup>∞</sup>

**Legends:** HR = heart rate; HR max = maximum heart rate; % HR predicted = Percentage of predicted maximum heart rate; Peak VO<sub>2</sub> = oxygen consumption on the peak of exercise; METs = metabolic equivalents on maximum exercise. VE/VCO<sub>2</sub> slope: relationship between ventilation and carbon dioxide ≈ = One-Way ANOVA for not repeated measures, with a post-test of Newman-Keus; \* = significant difference between IHF and Control Groups; ≠ = Significant difference between IHF and CHF groups; ∞ = Significant differences between CHF and Control Groups.

**Table 3: Applanation Tonometry Measurements Before and After Acute Bout Maximal Exercise Testing.**

Variables	Control (m ± sd)	Ischemic HF (m ± sd)	Chagas HF (m ± sd)
<b>HR<sub>p</sub> (mmHg)</b>			
Before	72 ± 12,5	63 ± 8,2	63 ± 8,9
After	84 ± 13,3	68 ± 10,3*	64 ± 9,6 <sup>∞</sup>
<b>SBP<sub>p</sub> (mmHg)</b>			
Before	122 ± 13,1	115 ± 21	98 ± 14,2 <sup>∞</sup>
After	120 ± 14,8	114 ± 16,7	99 ± 10,5 <sup>∞</sup>
<b>DBP<sub>p</sub> (mmHg)</b>			
Before	72 ± 12,7	64 ± 11,9	52 ± 7,6 <sup>∞</sup>
After	77 ± 11,3	69 ± 9,3	53 ± 5,6 <sup>≠∞</sup>
<b>CSP (mmHg)</b>			
Before	108 ± 13,97	108 ± 15,29	88 ± 10,10 <sup>≠∞</sup>
After	107 ± 15,1	108 ± 15,5	87 ± 12,1 <sup>≠∞</sup>
<b>PPp (mmHg)</b>			
Before	49 ± 5,9	51 ± 13,2	46 ± 10,1
After	43 ± 7,4	45 ± 12,8	45 ± 10,2
<b>Aix (%)</b>			
Before	80 ± 13,4	93 ± 9,8	80 ± 17,9
After	68 ± 12,9	93 ± 10,6*	74 ± 16,2 <sup>≠</sup>

**Legends:** SBP<sub>p</sub> = Peripheral Systolic Blood Pressure; CSP = Central Systolic Blood Pressure; PP<sub>p</sub> = Peripheral Pulse Pressure; Aix = Augmentation index; DBP<sub>p</sub> = Peripheral Diastolic Blood Pressure. Ω = T-Student paired before and after exercise. ≈ = One-Way ANOVA for not repeated measures, with a post-test of Newman-Keus \* = significant difference between ischemic HF and control Groups; ≠ = Significant difference between ischemic HF and Chagas HF groups; ∞ = Significant differences between Chagas HF and Control Groups.

## 11.2 REGRAS PARA SUBMISSÃO EUROPEAN HEART

### Submit your article online

#### Scope of the Journal

The *European Heart Journal* aims to publish the highest quality material, both clinical and scientific, on all aspects of Cardiovascular Medicine. It includes articles related to research findings, technical evaluations, and reviews. In addition it provides a forum for the exchange of information on all aspects of Cardiovascular Medicine, including educational issues.

The *European Heart Journal* is an international, English language, peer-reviewed journal concerned with Cardiovascular Medicine. It is an official Journal of the European Society of Cardiology and is published 48 times a year. Papers submitted to this journal which do not adhere to the Instructions for Authors will be returned for appropriate revision to be in line with the Instructions for Authors. They may then be re-submitted.

#### 1. Manuscript transfer within the ESC Journal Family

Oxford Journals and the European Society of Cardiology (ESC) have introduced a new facility for sharing manuscripts among all nine ESC journals. Authors submitting to the flagship journal *European Heart Journal* (EHJ) will, where appropriate, be given the option for their manuscript to be considered by the relevant sub-specialty journal when EHJ is unable to accept their manuscript for publication. The EHJ receives roughly 3,600 manuscripts annually and is able to accept only 10% of those submitted.

Once authors agree for their manuscript to be shared within the ESC Journal Family, there will be no need for re-submission and any reviewer comments will also be shared, resulting in a reduced time to a decision.

In addition to EHJ there are eight further journals in the family, which have associated impact factors and are the leading European journals in their fields, these are: *Cardiovascular Research*, *EP - Europace*, *EHI- Cardiovascular Imaging*, *European Journal of Heart Failure*, *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, and *European Journal of Cardiovascular Nursing*.

#### 2. Article categories

The *European Heart Journal* accepts the following categories of articles:

*Clinical papers* Clinical studies based on either normal subjects or patients. It is the editorial policy not to accept case studies/reports. Clinical papers should not exceed 5000 words (including references, figure legends and tables). Only up to 50 references will be published; if more references are submitted, the reference list will be published online only.

*Basic Science papers* The results of cardiovascular basic science research will be considered for publication provided they have an obvious clinical relevance. Basic science papers are defined as those which report on research performed either in experimental animals or cells, tissue or in vitro. Papers in this category should not exceed 5000 words (including references, figure legends and tables). Only up to 50 references will be published; if more references are submitted, the

reference list will be published online only.

*Reviews* The *European Heart Journal* publishes a limited number of scholarly, comprehensive reviews whose aims are to summarize and critically evaluate research in the field addressed and identify future implications. Reviews should not exceed 5000 words (including references and the text in figure legends and tables). Only up to 50 references will be published; if more references are submitted, the reference list will be published online. Clinical reviews are usually invited by the Editors, but can also be submitted if unsolicited.

*Editorials* All editorials should be limited to 1500 words (including references, figure legends and tables), with a maximum of 15 references.

*Current opinion* Papers in this section will provide our readers with focused coverage of topical issues in cardiovascular medicine and related disciplines which are of high current interest and potential. Current opinions should be limited to 2500 words (including references, figure legends and tables), with a maximum of 20 references.

*Correspondence/E-letters* The former Letters to the Editor section has now been transformed into an E-letter platform. E-letters must be submitted by the respective authors and may not exceed 500 words and should focus on a specific article published in the *European Heart Journal*. No original data may be included. For technical reasons, E-letters must not contain any italics, bold type, or quotation marks. The authors of the article cited will be invited to reply. E-letters will be published within 14 days of submission in the system and will not receive PubMed entries.

Accepted E-letters and authors' responses will be published solely in the online E-letter platform, and only in exceptional cases will letters be printed in a journal issue. It should be noted that publication of an E-letter does not imply approval, recommendation or endorsement of its contents by the *European Heart Journal*.

Submitting an E-letter in response to a particular online article is quick and easy. Simply click on the online link 'E-letter: Submit a response' in the box at the top right corner of the article.

To view published e-letters please click here.

*Cardiovascular Flashlights* This category is intended for striking, illustrative, or rare clinical images such as electrocardiograms, echocardiograms, tomographs, x-rays or pathology specimens. Images in this category may be published on the cover of the *Journal* and should be submitted as one figure, with separate lettered panels if required. The complete image should also have an Aspect Ratio 1:1. The image should be submitted with the names of no more than four authors and the clinical message contained in the picture should be amplified in a 250 word description (no references) which will be included with the image. Please also include a short title with the submission. Authors are encouraged to include videos with the submissions which can now be published in the article, please see below for further details. Authors must also submit a still image that can be used in the print article.

*Interactive Cardiovascular Flashlights* This new feature is an abridged version of a Clinical Case with MCQs, available on the ESC website (<http://www.escardio.org/education/eLearning/case-based>) for case-based learning purposes. These interactive cases represent typically encountered clinical scenarios, discussing findings, work-up, and management in the light of applicable recommendations, guidelines and key papers.

Full versions of the Clinical Cases are submitted to the ESC Education department for review (for more information on the case format and upload process, contact [education@escardio.org](mailto:education@escardio.org)).

Those cases approved by the ESC are published on its website and submitted to the EHJ Editorial Board for validation. Upon validation by the EHJ Editorial Board, an abridged version of the case

would be published in the EHG (print and online) with a link to the full case—and related MCQs—posted on the ESC website.

(The Interactive Cardiovascular Flashlight has the same format as the Cardiovascular Flashlight.)

### 3. Submission of manuscripts

PLEASE NOTE: As an integral part of the online submission process, all authors are required to confirm whether they have any conflicts of interest to declare, and to provide details of these by submitting individual completed conflicts of interest forms (download here). The corresponding author must also ensure that they complete an Author Responsibility form (download here). It is the corresponding author's responsibility to ensure that all authors adhere to this policy, and submission is conditional on these forms being completed and included with submission.

The *European Heart Journal* uses a web-based submission and review system at <http://www.editorialmanager.com/eurheartj/default.asp?pg=login.asp>. Online submission facilitates the submission of manuscripts from authors and streamlines the reviewing and publication process.

Should you presently be unable to take advantage of online submission and review, please fax the Editorial office on (+41) 44 634 5530 for further instructions.

Authors may send queries concerning the submission process to [eurheartj@usz.ch](mailto:eurheartj@usz.ch). For enquiries about the review process and journal procedures, the editorial office can be contacted at [eurheartj@usz.ch](mailto:eurheartj@usz.ch). As a matter of policy, the status of documents will not be discussed by telephone.

Once you have prepared your manuscript according to the instructions below, please go to the online submission system by clicking here. First-time users must click "Register" on the navigation menu at the top of the screen. The system will send an automatic e-mail with your user name and password. Detailed guidelines for authors and reviewers are available at the submission site.

1. Please inform OUP ([wordmason@mac.com](mailto:wordmason@mac.com)) or the ESC ([press@escardio.org](mailto:press@escardio.org)) if your institution is planning a press release on your article to plan how we can support the diffusion of your work.

#### Review of manuscripts

All manuscripts correctly submitted to the *European Heart Journal* will first be reviewed by the Editors. Some manuscripts will be returned to authors at this stage if the paper is deemed inappropriate for publication in the *European Heart Journal*, if the paper does not meet submission requirements, or if the paper is not deemed to have a sufficiently high priority. All papers considered suitable by the Editors to progress further in the review process will undergo appropriate peer review and all papers provisionally accepted for publication will undergo a detailed statistical review.

### 4. Fast track publication

<sup>(1)</sup>To petition for fast track status authors must send their manuscript by e-mail to: [fasttrack.eurheartj@usz.ch](mailto:fasttrack.eurheartj@usz.ch), ensuring that the manuscript adheres to the European Heart Journal's Instructions for Authors. The accompanying cover letter should detail why the authors think the manuscript would be suitable for fast track publication. The Editorial Office will make the decision as to whether the manuscript is suitable for a fast track or regular submission. Authors are requested not to enter their manuscripts as regular submissions when petitioning for fast track status.

<sup>(2)</sup>The Editorial Office will communicate whether fast track assessment is appropriate within 48

hours. If the Editors decide not to accept fast track assessment, the paper may be considered for the normal review process. Authors will also have the opportunity to withdraw their submission. Please note that fast track assessment does not in any way guarantee acceptance of the manuscript.

<sup>(3)</sup>For manuscripts entering fast-track assessment, the first Editorial decision will be made within 5 working days. If provisionally accepted, a revised manuscript must be returned to the Editorial Office as soon as possible.

<sup>(4)</sup>If the manuscript is accepted for publication, the Editors will aim to publish it online 10 days after acceptance and in print as soon as possible, provided galley proofs are returned within 48 hours.

## 5. Authorship

All individuals listed as authors should qualify for authorship and should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. Authors included in the manuscript should meet all of the following conditions: 1) substantial contributions to the conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Any other contributors to the work who do not qualify for authorship should be listed in an acknowledgement section. For further information about authorship please refer to the ICMJE guidelines.

## 6. Preparation of manuscripts

All submitted manuscripts must not exceed 5000 words (or for Editorials 1500 words and Correspondence 500 words), including References, Figure Legends and Tables. The number of Tables, Figures and References should be appropriate to the manuscript content and should not be excessive.

*Style and spelling* Oxford English spelling should be used. Authors whose first language is not English are requested to have their manuscripts checked carefully before submission. This will help expedite the review process and avoid confusion.

Abbreviations of standard SI units of measurement only should be used.

*Declaration of Helsinki* The authors should state that their study complies with the Declaration of Helsinki, that the locally appointed ethics committee has approved the research protocol and that informed consent has been obtained from the subjects (or their guardians).

*Animal experiments* The authors should state that their study complies with their institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals.

*Sections of the manuscript* Clinical and Pre-clinical papers should be divided into the following sections: (1) Title page, (2) Abstract and Keywords, (3) Translational Perspective (translational aspects; only applicable for pre-clinical papers), (4) Introduction, (5) Methods, (6) Results, (7) Discussion, (8) Acknowledgements, (9)

References, (10) Figure legends, (11) Appendices, (12) Text tables, (13) Figures.

*General format* Prepare your manuscript text using a Word processing package (save in .doc or .rtf format). Submissions of text in the form of PDF files are not permitted. Manuscripts should be double-spaced, including text, tables, legends and references.

Number each page. Please avoid footnotes; use instead, and as sparingly as possible, parenthesis within brackets. Enter text in the style and order of the journal. Type references in the correct order and style of the journal. Type unjustified, without hyphenation, except for compound

words. Type headings in the style of the journal. Use the TAB key once for paragraph indents. Where possible use Times New Roman for the text font and Symbol for the Greek and special characters. Use the word processing formatting features to indicate Bold, *Italic*, Greek, Maths, Superscript and Subscript characters. Clearly identify unusual symbols and Greek letters. Differentiate between the letter O and zero, and the letters I and l and the number 1. Mark the approximate position of each figure and table.

Check the final copy of your paper carefully, as any spelling mistakes and errors may be translated into the typeset version.

*Title page* The title page should include the following: (1) the title, (2) the name(s) of authors (3) the institution(s) where work was performed, (4) the position, institution, and location of all authors, (5) the telephone number, fax number and e-mail address of the corresponding author (6) the institutional affiliations of the authors (including corporate appointments) should be acknowledged in a footnote. *Abstract* All abstracts may not contain more than 250 words and should also be submitted as a separate file. The abstract should be formatted with the following heading: (1) Aims, (2) Methods and Results, (3) Conclusion. *Keywords* A maximum of six keywords may be submitted.

*Translational Perspective* A short clinical summary of 3-5 sentences to provide the reader with a very brief take-home message on translational aspects. This summary will be published below the abstract in both the online and print versions of the journal. It will also be included in the electronic Table of Contents sent to readers.

*Figures* The review process will not begin until *all* figures are received. Figures should be limited to the number necessary for clarity and must not duplicate data given in tables or in the text. Standard submissions should have no more than 8 total figures and tables. Any number exceeding this should be designated as supplementary material for online availability only. They must be suitable for high quality reproduction and should be submitted in the desired final printed size so that reduction can be avoided. Figures should be no larger than 125 (height) x 180 (width) mm (5 x 7 inches) and should be submitted in a separate file from that of the manuscript.

*Electronic submission of figures.* Figures should be saved in TIFF format at a resolution of at least 300 pixels per inch at the final printed size for colour figures and photographs, and 1200 pixels per inch for black and white line drawings. Although some other formats can be translated into TIFF format by the publisher, the conversion may alter the tones, resolution and contrast of the image. Digital *colour* art should be submitted in CMYK rather than RGB format, as the printing process requires colours to be separated into CMYK and this conversion can alter the intensity and brightness of colours. Therefore authors should be satisfied with the colours in CMYK (both on screen and when printed) before submission. Please also keep in mind that colours can appear differently on different screens and printers. Failure to follow these guides could result in complications and delays.

Where there is difficulty submitting the figures electronically, they may be sent, separately from the manuscript, by post to:

*European Heart Journal* - Figures, European Heart Journal, Foundation for Cardiovascular Research, Careum Campus, Moussonstrasse 4, CH-8091 Zurich, Switzerland

*Photographs:* Photographs should be of sufficiently high quality with respect to detail, contrast and fineness of grain to withstand the inevitable loss of contrast and detail inherent in the printing process. Please indicate the magnification by a rule on the photograph.

The *EHJ* does not charge for colour figures.

*Line drawings:* Please provide these as clear, sharp illustrations, suitable for reproduction as submitted. All labelling should be on the original. Faint and grey shading or stippling will be lost upon reproduction and should be avoided. Where various shadings are used within one figure please ensure that it is easy to differentiate between them, using standard shadings (see the hard copy of the journal for examples). There should be sufficient white space between lines and dots to ensure the areas will not fill in and look grey. If stippling is used, this should be made up of clear black dots with visible white space between them.

Ensure that the size of the lettering is in proportion with the overall dimensions of the drawing. Ideally, the drawings should be submitted in the desired final printed size to avoid reduction. If submitting line drawings which require reduction, please check that the lettering will be clearly legible after the drawing has been reduced to the size at which it will be printed. After reduction, letters should not be smaller than 2 mm in height.

*Videos:* Videos can now be published in the online article with a still image of the video appearing in the print version. Authors should submit videos in MP4 format according to our video submission guidelines. Still images to be used in the article need to be provided and should represent as best as possible the main subject of the video. Video files should be clearly named as video 1, video 2 etc, and still images should be named 'video 1 still image'. Any supplementary videos that should not be published in the article should be uploaded as supplementary data (please see below).

*Figure and video legends.* These should be on a separate, numbered manuscript sheet grouped under the heading "Legends" on a separate sheet of the manuscript after the References. Define all symbols and abbreviations used in the figure. Common abbreviations and others in the preceding text should not be redefined in the legend.

*Tables* Tables should be typed with double spacing, but minimising redundant space, and each should be placed on a separate sheet. Tables should be submitted, wherever possible, in a portrait, as opposed to landscape, layout. Each Table should be numbered in sequence using Arabic numerals. Tables should also have a title above and an explanatory footnote below.

*Acknowledgements* Substantive contributions of individuals, should be noted in the Acknowledgements, positioned before the conflict of interest statement.



*Conflict of interest* All authors must make a formal statement at the time of submission indicating any potential conflict of interest that might constitute an embarrassment to any of the authors if it were not to be declared and were to emerge after publication. Such conflicts might include, but are not limited to, shareholding in or receipt of a grant or consultancy fee from a company whose product features in the submitted manuscript or which manufactures a competing product.

*European Heart Journal* follows the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors and an ICMJE disclosure of potential conflicts of interest form (download [here](#)) must be submitted for each author at the time of manuscript submission. Forms must be submitted even if there is no conflict of interest. It is the responsibility of the corresponding author to ensure that all authors adhere to this policy prior to submission. Submissions without accompanying forms will not be sent for peer review.

A conflict of interest statement must also be included in the manuscript after any "Acknowledgements" and "Funding" sections and should summarize any conflicts of interest included on the ICMJE form. If there is no conflict of interest, authors must include 'Conflict of Interest: none declared'.

## 7. Reference format

References should be identified in the text by Arabic numerals and numbered in the order cited. All references should be compiled at the end of the article in the Vancouver style (i.e. author-number system, however, please refer to journal specific instructions below).

Complete information should be given for each Reference including the title of the article, abbreviated journal title and page numbers. *All* authors should be listed.

Personal communications, manuscripts in preparation and other unpublished data should not be cited in the reference list but may be mentioned in parentheses in the text. Authors should get permission from the source to cite unpublished data. Titles of journals should be abbreviated in accordance with Index Medicus (see list printed annually in the January issue of Index Medicus). If a journal is not listed in Index Medicus then its name should be written out in full.

*Article citation example:*

1. Schroeder S, Baumbach A, Mahrholdt H. The impact of untreated coronary dissections on the acute and long-term outcome after intravascular ultrasound guided PTCA. *Eur Heart J* 2000;21:137-145.

*Book citation example:*

<sup>2</sup> Nichols WW, Rourke MF. *Aging, High Blood Pressure and Disease in Human*. 3rd ed. London/Melbourne: Lea and Febiger; 1990.

*Chapter citation example:*

<sup>3</sup> Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger; 1990. p398-420.

*Webpage citation example:* 3. Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm>(28 May 2004)

Where the date in parenthesis refers to the access date.

If you use EndNote and/or Reference Manager to facilitate referencing citations (not required for submission), this journal's style is available for use.

## 8. Supplementary data

Supporting material that is not essential for inclusion in the full text of the manuscript, but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as online-only content, linked to the online manuscript. The material should not be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such information might include more detailed methods, extended data sets/data analysis, list of Investigators, or additional figures.

All text and figures must be provided in suitable electronic formats (instructions for the preparation of Supplementary data can be viewed here). All material to be considered as Supplementary data must be submitted at the same time as the main manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication. Please indicate clearly the material intended as Supplementary data upon submission. Also ensure that the Supplementary data is referred to in the main manuscript where necessary.

## 9. Statistics

The application of adequate statistical methods is a prerequisite for publication in the *European Heart Journal* (EHJ) (for a basic statement see 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals', *Ann Intern Med* 1997 126: 36-47).

The rationale of the EHJ regarding the statistical methods applied is '*Be as simple as possible, but as sophisticated as needed*'. For example, clinical trials with their formalized framework have to meet more specific statistical standards than many pathophysiological studies. The relevant points (and pitfalls) regarding study design, analysis and reporting are summarised in this statistical guide. For studies with a sophisticated design, the collaboration of a professional statistician is recommended.

The design and data analysis should be briefly but clearly described in 'Methods'.

Please specify the program used, the significance level and that it is two-sided (which is the rule). If feasible use standard methods. Whenever uncommon or new statistical methods are applied, a reference has to be given. For unusually complicated or innovative methods, it is recommended to provide a detailed description as 'supplementary material' for the interested reader.

## 10. Sources of funding

Details of all funding sources for the work in question should be given in a separate section entitled 'Funding'. This should appear before the 'Acknowledgements' section.

The following rules should be followed:

- The sentence should begin: 'This work was supported by ...'
- The full official funding agency name should be given, i.e. 'the National Cancer Institute at the National Institutes of Health' or simply 'National Institutes of Health' not 'NCI' (one of the 27 substitutions) or 'NCI at NIH' (full RIN-approved list of UK funding agencies)
- Grant numbers should be complete and accurate and provided in brackets as follows: '[grant number ABX CDXXXXXX]'
- Multiple grant numbers should be separated by a comma as follows: '[grant numbers ABX CDXXXXXX, EFX GHXXXXXX]'
- Agencies should be separated by a semi-colon (plus 'and' before the last funding agency)
- Where individuals need to be specified for certain sources of funding the following text should be added after the relevant agency or grant number 'to [author initials]'.

An example is given here: 'This work was supported by the National Institutes of Health [P50 CA098252 and CA118790 to R.B.S.R.] and the Alcohol & Education Research Council [HFY GR667789].

Oxford Journals will deposit all NIH-funded articles in PubMed Central. See [http://www.oxfordjournals.org/for\\_authors/repositories.html](http://www.oxfordjournals.org/for_authors/repositories.html) for details. Authors must ensure that manuscripts are clearly indicated as NIH-funded using the guidelines above.

## 11. Conflict of interest

All authors must make a formal statement at the time of submission indicating any potential conflict of interest that might constitute an embarrassment to any of the authors if it were not to be declared and were to emerge after publication. Such conflicts might include, but are not limited to, shareholding in or receipt of a grant or consultancy fee from a company whose product features in the submitted manuscript or which manufactures a competing product.

European Heart Journal follows the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) and an ICMJE disclosure of potential conflicts of interest form (download here) must be submitted for each author at the

time of manuscript submission. Forms must be submitted even if there is no conflict of interest. Submissions without accompanying forms will not be sent for peer review.

A conflict of interest statement must also be included in the manuscript after any "Acknowledgements" and "Funding" sections and should summarize any conflicts of interest included on the ICMJE form. If there is no conflict of interest, authors must include 'Conflict of Interest: none declared'.

## 12. Open access option for authors

*European Heart Journal* authors have the option to publish their paper under the Oxford Open initiative; whereby, for a charge, their paper will be made freely available online immediately upon publication. After your manuscript is accepted the corresponding author will be required to accept a mandatory licence to publish agreement. As part of the licensing process you will be asked to indicate whether or not you wish to pay for open access. If you do not select the open access option, your paper will be published with standard subscription-based access and you will not be charged.

Oxford Open articles are published under Creative Commons licences.

RCUK/Wellcome Trust funded authors publishing in NDT can use the Creative Commons Attribution licence (CC-BY) for their articles.

All other authors may use the Creative Commons Attribution Non-Commercial licence (CC-BY-NC)

You can pay Open Access charges using our Author Services site. This will enable you to pay online with a credit/debit card, or request an invoice by email or post. The open access charges are as follows:

Regular charge:

- CC BY: £2000/\$3500/€3000
- CC BY-NC: £1700/\$3000/€2550

List B Developing country charge\*:

- CC BY: £1000/\$1750/€1500
- CC BY-NC: £850/\$1500/€1275

List A Developing country charge\*: £0 /\$0 / €0

\*Visit our developing countries page ([click here](#) for a list of qualifying countries).

\*Visit our developing countries page ([click here](#) for a list of qualifying countries).

Orders from the UK will be subject to the current UK VAT charge. For orders from the rest of the European Union, OUP will assume that the service is provided for business purposes. Please provide a VAT number for yourself or your institution and ensure you account for your own local VAT correctly.

### 13. Language editing

If English is not your first language, before submitting your manuscript you may wish to have it edited for language. This is by no means a mandatory step, but may help to ensure that the academic content of your paper is more fully understood by journal editors and reviewers. Language editing does not prejudice the decision concerning acceptance or rejection of your manuscript. If you would like information about one such service please click [here](#). There are other specialist language editing companies that offer similar services and you can also use any of these. Authors bear any and all costs associated with such services.

### 14. Increase readership and citations to your research articles

The European Society of Cardiology is working with a new service called Kudos to help our authors maximize the impact of their published work. Kudos provides a free set of tools to help you explain your work in new ways and share it both within your networks, and more widely. You can measure the results of these actions and track the resulting increase in downloads, readership and, ultimately, citations.

This service is free of charge and only takes a few minutes of your time. For more details, see [www.growkudos.com](http://www.growkudos.com)

#### 1. Self-archiving policy

Authors may deposit the post-print of their article into PubMedCentral, other subject repositories or institutional repositories, but must stipulate that public availability be delayed until 12 months after the first online publication. For further details of this policy please visit: [Author Self-archiving Policy](#)

#### 2. Publication embargos

If authors have embargos on papers, for example if they are presenting their research results at a conference, we are able to delay publication of the paper until the embargo is lifted. Authors should include a note in the cover letter at submission, and also when returning proofs, about the embargo and the exact date and time the paper can be published.

#### 3. Copyright information

It is a condition of publication in the *Journal* that authors grant an exclusive licence to The European Society of Cardiology. This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will also allow the article to be as widely disseminated as possible. As part of the licence agreement, authors may use their own material in other publications provided that the *Journal* is acknowledged as the original place of publication and Oxford University Press is notified in writing and in advance.

Upon receipt of accepted manuscripts at Oxford Journals authors will be

invited to complete an online licence to publish form.

Please note that by submitting an article for publication you confirm that you are the corresponding/submitting author and that Oxford University Press ("OUP") may retain your email address for the purpose of communicating with you about the article. Please notify OUP immediately if your details change. If your article is accepted for publication OUP will contact you using the email address you have used in the registration process. Please note that OUP does not retain copies of rejected articles.

#### 4. Permissions information

If illustrations or figures are to be duplicated from previously published work, written permission must be obtained both from the publisher and the author, and a credit line giving the source added to the relevant Figure Legend. If text material (250 to 300 words) is to be reproduced from published sources, written permission is required from both publisher and author. For shorter quotations, it is sufficient to add a bibliographic credit. The letters containing the permission for the reproduction of either text or illustrations must accompany the manuscript. If you have been unable to obtain permission, please indicate this.

If all illustrations and figures in the manuscript are original, have not been previously published and therefore do not require permission to reproduce, please include the following statement in the file uploaded for Permissions Information: All illustrations and figures in the manuscript are entirely original and do not require reprint permission.

#### 5. Proofs

Page proofs will be sent to the corresponding author. Please provide an e-mail address to enable page proofs to be sent as PDF files via e-mail.

These should be checked thoroughly for any possible changes or typographic errors. Significant alterations instigated at this stage by the author will be charged to the author.

It is the intention of the Editor to review, correct and publish your article as quickly possible. To achieve this it is important that all of your corrections are returned to us in one all-inclusive mail or fax. Subsequent additional corrections will not be possible, so please ensure that your first communication is complete.

#### 6. Online access and offprints

Details of free online access will be sent to the corresponding author, who may then circulate them to co-authors. Offprints can be claimed using the Oxford Journals Author Services site, a link to which is provided to the corresponding author when the paper enters production. Late orders submitted after the journal is in press are subject to increased prices.

Orders from the UK will be subject to the current UK VAT charge. For orders from elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.

### 11,3 SUBMISSÃO PARA EUROPEAN HEART

## European Heart Journal

### A MAXIMAL BOUT OF MAXIMAL EXERCISE TESTING DOES NOT CHANGE VASCULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	
<b>Full Title:</b>	A MAXIMAL BOUT OF MAXIMAL EXERCISE TESTING DOES NOT CHANGE VASCULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE
<b>Article Type:</b>	Clinical paper
<b>Keywords:</b>	heart failure; exercise test; blood pressure
<b>Corresponding Author:</b>	Vinicius Cirpiano da Silva, PhD University of Brasilia Brasilia, Distrito Federal BRAZIL
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	University of Brasilia
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Priscilla F de Melo
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Priscilla F de Melo Vinicius Cirpiano da Silva, PhD Alexandra CGB Lima Gaspar R Chiappa Marianne L da Silva Maria E.B Otto Luiz T Giollo Jr Jose F Vilela Martin Ross Arena Gerson Cirpiano Jr
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Abstract:</b>	<p>Background: Heart failure (HF) is characterized by a central and peripheral pathophysiologic alterations, among which is arterial stiffness. An acute bout of maximal exercise testing (ABMET) improves peripheral endothelial function, but its effects in patients with HF have not been elucidated.</p> <p>Methods: We enrolled 62 male subjects with and without HF referred for treadmill exercise testing. Vascular function (Aix) and central blood pressure (CSP) were measured using applanation tonometry before and after 30 minutes of an ABMET.</p> <p>Results: Individuals with Chagasic HF had lower CSP (<math>88 \pm 10.10</math> mmHg) compared to Ischemic HF (<math>108 \pm 15.29</math> mmHg) and healthy controls (<math>108 \pm 13.97</math>) at rest (<math>p &lt; 0.05</math>). The ischemic HF patients demonstrated a higher Aix (<math>93 \pm 9.8</math>) compared to chagasic HF (<math>80 \pm 17.9</math>) and healthy controls (<math>80 \pm 13.4</math>) at rest (<math>p &lt; 0.05</math>). The ABMET decreased the Aix in healthy controls (<math>80 \pm 13.4</math> vs. <math>68 \pm 12.9</math>, <math>p &lt; 0.05</math>) and Chagasic HF patients (<math>80 \pm 17.9</math> vs. <math>74 \pm 16.2</math>, <math>p &lt; 0.05</math>), but not in ischemic HF patients (<math>93 \pm 9.8</math> before and <math>93 \pm 10.6</math>, <math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>Conclusion: Individuals with ischemic HF have a higher arterial stiffness compared to patients with Chagasic HF and healthy controls.</p>
<b>Suggested Reviewers:</b>	Lawrence Cahalin l.cahalin@gmail.com



#### 11.4 CARTA AO EDITOR

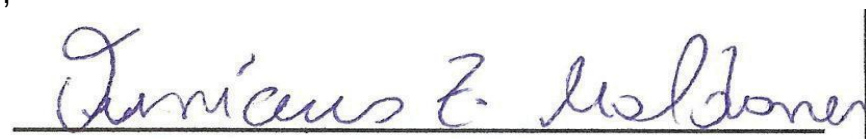
Health and Technologies in Health  
Sciences Program Ceilandia Faculty -  
University of Brasilia  
Brasília - DF – Brasil



May 8, 2014  
RE: Original research paper submission

Dear Dr. Luscher:

Please find attached all material for a full original research paper. The title of the manuscript is “**A MAXIMAL BOUT OF MAXIMAL EXERCISE TESTING DOES NOT CHANGE VASCULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE**”. This manuscript, or part of it, has neither been published nor is currently under consideration for publication by any other journal. We look forward to hearing from you regarding this manuscript. Thank you for considering our work for publication in the *European Heart Journal*



Vinicius Zacarias Maldaner da  
Silva, PT, PhD. Health and  
Technologies in Health Sciences Program  
Ceilandia Faculty - University of Brasilia  
QNN 14 Área Especial  
Ceilândia Sul Brasília -  
DF – Brasil - ZIP  
72220-140 Phone: +55  
61 3107-8401 / 3107-  
8416  
Email:  
[viniciusmaldaner@gmail.com](mailto:viniciusmaldaner@gmail.com)

## 11.5 QUALIS EUROPEAN HEART

### Consulta por Título

ISSN	TÍTULO	ESTRATO	ÁREA DE AVALIAÇÃO	STATUS
0195-868X	European Heart Journal	A1	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS II	Atualizado
0195-868X	European Heart Journal	A1	EDUCAÇÃO FÍSICA	Atualizado
0195-868X	European Heart Journal	A1	FARMÁCIA	Atualizado
0195-868X	European Heart Journal	A1	INTERDISCIPLINAR	Atualizado
0195-868X	European Heart Journal	A1	MEDICINA I	Atualizado
0195-868X	European Heart Journal	A1	MEDICINA II	Atualizado
0195-868X	European Heart Journal	A1	MEDICINA III	Atualizado
0195-868X	European Heart Journal	A1	SAÚDE COLETIVA	Atualizado
0195-868X	European Heart Journal	C	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS I	Atualizado
1520-785X	European Heart Journal Supplements	B1	MEDICINA I	Atualizado
1520-785X	European Heart Journal Supplements	B1	MEDICINA II	Atualizado

## 11.6 PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
Instituto de Cardiologia – Distrito Federal

Brasília, 03 de fevereiro de 2010.

Ilma. Dra.

**Alexandra Lima Sánchez**

Ref.: "Ajustes cardiorrespiratórios, metabólicos e vasculares frente a diferentes metodologias de exercício resistido em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica"

Prezada Senhora,

Sirvo-me da presente para informá-lo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (CEP IC-DF) analisou e **APROVOU** o Projeto de Pesquisa "Ajustes cardiorrespiratórios, metabólicos e vasculares frente a diferentes metodologias de exercício resistido em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica", em reunião ocorrida na data de 03 de fevereiro de 2010.

Atenciosamente,

**Dr. Alvaro Valentim Lima Sarabanda**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do IC-DF

---

IC/FUC Instituto de Cardiologia do Distrito Federal

End.: Estrada Parque Contorno do Bosque s/nº - Cruzeiro Novo - Brasília/DF - CEP 70958-700

Tel.: PABX 61 3403-5400 – 61 3403 5431

Recebemos  
 em 12/06/11  
 Gerson Cipriano  
 Coordenador de Pesquisa

**Ao Comitê de Ética em Pesquisa da FM**

Referente a o Projeto CEP-FM 095/2009

- Assuntos: 1. Relatório de pesquisa em andamento.  
 2. Solicitação de emenda ao Projeto aprovado



O coordenador da pesquisa, Prof. Gerson Cipriano comunica ao CEP-FM, que o projeto piloto conduzido na população não cardiopata foi exitoso. Os dados foram coletados entre maio e setembro de 2010 e foram produzidos resumos para eventos nacionais e internacionais e um manuscrito foi submetido à Revista Brasileira de Fisioterapia em março de 2011. Pretende agora iniciar a fase 2 do estudo com a população cardiopata.

Quanto à emenda ao projeto, o coordenador solicita ao CEP incluir alguns itens no projeto aprovado tais como: 1. uso de ventilação não invasiva durante o teste de avaliação de força. 2. utilização dos exames lactato desidrogenase e creatinoquinase para avaliar dano muscular. Esses dois exames seriam feitos no mesm o sangue colhido para os exames do projeto aprovado.

O Coordenador também pede para incluir na equipe de pesquisa, Marianne Lucena, aluna regular do mestrado de Educação física, para isso junto ao projeto seu Currículo Lattes.

O relator saúda o bom andamento do projeto, incentiva a inclusão na pesquisa, dos dois exames propostos e vê com bons olhos a inclusão da aluna supra citada na equipe de pesquisadores. Dessa foram pede ao Colegido que aprove a emenda proposta ao projeto em andamento

Brasília, 30 de maio de 2011

*De acordo*  
 Prof. Luciana Maria de Oliveira Alves  
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
 Faculdade de Medicina-UNB