

# Capacidade Funcional Máxima, Fração de Ejeção e Classe Funcional na Cardiomiopatia Chagásica. Existe Relação entre Estes Índices?

*Maximal Functional Capacity, Ejection Fraction, and Functional Class in Chagas Cardiomyopathy. Are these Indices Related?*

Charles Mady, Vera Maria Cury Salemi, Barbara Maria Ianni, Felix José Alvarez Ramires, Edmundo Arteaga  
São Paulo, SP

## Objetivo

Avaliar a potencial associação entre a capacidade funcional máxima ( $VO_2\text{max}$ ), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a classe funcional (CF) pela NYHA em pacientes com cardiomiopatia chagásica.

## Métodos

Foram estudados 104 homens, com idade média de  $40.3 \pm 9.0$  anos (variação: de 18 a 65), com diagnóstico estabelecido de cardiomiopatia chagásica. A FEVE e  $VO_2\text{max}$  foram classificadas em três categorias: FEVE  $\leq 0.30$ ,  $0.30 < FEVE \leq 0.50$ , e FEVE  $> 0.50$  e  $VO_2\text{max} \leq 10$ ,  $10 < VO_2\text{max} \leq 20$ , e  $VO_2\text{max} > 20 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , respectivamente.

## Resultados

Do total, 31 (29.8%) pacientes estavam em CF II, 41 (39.4%) em classe funcional III, e 32 (30.8%) em CF IV. Os valores correspondentes do  $VO_2\text{max}$  e da FEVE para CF II, III e IV foram  $21.5 \pm 4.0 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ,  $18.3 \pm 5.8 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  e  $14.7 \pm 4.9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  e  $0.50 \pm 0.6$ ,  $0.35 \pm 0.9$  e  $0.29 \pm 0.7$ , respectivamente. FEVE  $\leq 0.30$  e  $VO_2\text{max} \leq 10 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  foram encontradas na grande maioria dos pacientes em CF IV. Inversamente, pacientes em CF II foram relacionados com FEVE  $> 0.50$  como também  $VO_2\text{max} > 20 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ .

## Conclusão

Existe uma boa associação entre a classe funcional, a capacidade funcional máxima e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com cardiomiopatia chagásica. Dados que podem ser úteis no manuseio da insuficiência cardíaca, em chagásicos.

## Palavras-chave

capacidade funcional máxima, fração de ejeção, classe funcional, cardiomiopatia chagásica

## Objective

*Left ventricular ejection fraction (LVEF) and maximal functional capacity ( $VO_2\text{max}$ ) have both been shown to be related to a poor long-term survival in Chagas' disease patients. The aim of this study was to estimate the potential association of  $VO_2\text{max}$ , LVEF, and NYHA functional class in patients with Chagas' disease cardiomyopathy.*

## Methods

*One hundred four male patients, aged  $40.3 \pm 9.0$  years (range, 18 to 65), with a definite diagnosis of Chagas disease cardiomyopathy were studied. LVEF and  $VO_2\text{max}$  were both classified into 3 degrees: LVEF  $\leq 0.30$ ,  $0.30 < LVEF \leq 0.50$ , and LVEF  $> 0.50$  and  $VO_2\text{max} \leq 10$ ,  $10 < VO_2\text{max} \leq 20$ , and  $VO_2\text{max} > 20 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , respectively.*

## Results

*Thirty-one patients (29.8%) were in NYHA functional class II, 41 (39.4%) in functional class III, and 32 (30.8%) in functional class IV. The corresponding values of  $VO_2\text{max}$  and LVEF for functional classes II, III, and IV were  $21.5 \pm 4.0 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ,  $18.3 \pm 5.8 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , and  $14.7 \pm 4.9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  and  $0.50 \pm 0.6$ ,  $0.35 \pm 0.9$ , and  $0.29 \pm 0.7$ , respectively. LVEF  $\leq 0.30$  and  $VO_2\text{max} \leq 10 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  were found in the majority of patients in NYHA functional class IV. Conversely, patients in functional class II were mostly those with LVEF  $> 0.50$  as well as  $VO_2\text{max} > 20 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ .*

## Conclusion

*A convincingly good association exists between NYHA functional class, functional capacity and LVEF in patients with Chagas' disease cardiomyopathy. These data may be helpful in the management of heart failure in Chagas' disease patients.*

## Key words

*maximal functional capacity, ejection fraction, functional class in Chagas cardiomyopathy*



A doença de Chagas é uma doença infecciosa causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e pode resultar em forma dilatada de cardiomiopatia, geralmente complicada por insuficiência cardíaca congestiva<sup>1</sup>. A extensão do envolvimento miocárdico e suas conseqüências funcionais são os determinantes fundamentais da história natural<sup>2,3</sup>. Como em outras formas de insuficiência cardíaca<sup>4-7</sup>, a mortalidade aumenta à medida que se deteriora a função miocárdica<sup>3</sup>. Da mesma forma, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a capacidade funcional máxima ( $VO_2\text{max}$ ) têm mostrado relação com a pobre sobrevida a longo prazo, em pacientes com doença de Chagas<sup>3</sup>.

Entretanto, de modo inesperado, alguns estudos relativos a outras formas de cardiomiopatia dilatada têm indicado que, apesar de apresentar disfunção ventricular esquerda grave, pode ser observada capacidade funcional quase normal<sup>8,9</sup>. Da mesma forma, existem alguns estudos destacando falta de relação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a capacidade funcional máxima nos referidos pacientes<sup>10-13</sup>. Esses achados indicam que os índices tradicionais, amplamente utilizados para a avaliação da função cardíaca e da capacidade funcional, não são apropriados para todos os pacientes com insuficiência cardíaca. Contrastando com esses estudos, tem-se demonstrado previamente, em pacientes com cardiomiopatia chagásica, que a capacidade funcional máxima piora de modo progressivo com o aumento das dimensões do ventrículo esquerdo<sup>14,15</sup>.

Assim, em vista dos dados conflitantes, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação potencial entre a capacidade funcional máxima e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo com a classe funcional em pacientes com doença de Chagas.

## Métodos

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as normas da instituição e o respectivo protocolo aprovado pelo comitê de ética local. Antes de participar do estudo, os pacientes foram avaliados clinicamente e colhido seu perfil bioquímico. Os pacientes com história sugestiva de doença cardíaca isquêmica ou valvar, diabetes mellitus, alcoolismo, insuficiência renal (creatinina sérica  $>1.4$  mg/dl), anemia (hemoglobina sérica  $<12$  g/l), e hipertensão arterial sistêmica foram excluídos do estudo. O diagnóstico da doença de Chagas foi sugerido pela epidemiologia positiva, pela história clínica, bem como pelos achados de exame físico e laboratorial indicativos de forma dilatada de cardiomiopatia, concomitante com alterações típicas do eletrocardiograma<sup>16</sup>, e confirmado por testes sorológicos específicos (Machado-Guerrero e imunofluorescência).

Selecionaram-se 104 pacientes masculinos com média de idade de  $40.3 \pm 9.0$  anos (variação: de 18 a 65), com insuficiência cardíaca congestiva por doença de Chagas, os quais assinaram o consentimento informado para participar do estudo. Todos os pacientes foram internados no hospital e receberam o tratamento convencional para insuficiência cardíaca, que incluiu repouso no leito, digital, diurético e vasodilatores, inclusive inibidores da enzima de conversão da angiotensina. O grau de insuficiência cardíaca foi classificado no momento da entrada no estudo, de acordo com o critério estabelecido pela classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA)<sup>17</sup>.

Todos os pacientes, após a estabilização da insuficiência car-

díaca, foram submetidos a ergoespirometria para a determinação da capacidade funcional máxima ( $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ). As variáveis respiratórias foram obtidas em condições padrão de temperatura, pressão e umidade (StPD), aplicando-se fatores de correção apropriados. Todos os pacientes realizaram teste de exercício máximo baseado no protocolo de Naughton modificado<sup>18</sup>, usando esteira motorizada (*Quinton, model Q65, Seattle, Washington*) com velocidade e inclinação variadas.

Utilizou-se equipamento ecocardiográfico comercial. A determinação dos parâmetros ecocardiográficos foi feita com base nas recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>19</sup>.

A capacidade funcional máxima e a função cardíaca foram categorizadas da seguinte forma:  $VO_2\text{max} \leq 10$ ,  $10 < VO_2\text{max} \leq 20$ ,  $VO_2\text{max} > 20$   $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , e  $FEVE \leq 0.30$ ,  $30 < FEVE \leq 0.50$ ,  $FEVE > 0.50$ , respectivamente.

Os pacientes, distribuídos em estratos de acordo com a classe funcional, foram comparados com a capacidade funcional máxima e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo através da análise de variância e do método de comparação múltipla de Duncan<sup>20</sup>.

A potencial associação entre a classe funcional com a capacidade funcional máxima e fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi testada por meio da análise de correspondência<sup>21</sup>, método exploratório multivariado de dados categóricos para conversão da tabela de contingência em figura bidimensional. Nesta figura, um vetor distinto para cada categoria representa cada uma das três variáveis estudadas. A potencial associação do par de categorias estudado é expressa por um pequeno ângulo entre os vetores correspondentes.

Todos os cálculos estatísticos foram realizados através do SAS software (*Statistical Analysis System*). O nível de significância foi estabelecido em 0,05. As variáveis contínuas foram expressas como média  $\pm$  DP.

## Resultados

Dos pacientes estudados, 31 com idade média de  $41.0 \pm 7.9$  anos achavam-se em classe funcional II; 41 com idade média de  $41.2 \pm 8.6$  anos estavam em classe funcional III; e 32 com idade média de  $39.8 \pm 8.1$  anos encontravam-se em classe funcional IV. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a capacidade funcional máxima de acordo com a classe funcional do paciente estão apresentadas na tabela I. Como se pode observar, cada uma das três categorias de insuficiência cardíaca estudadas mostrou fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a capacidade funcional máxima diferentes.

A figura 1 apresenta os resultados da análise de correspondência. Observar-se que as variáveis FEVE e  $VO_2\text{max}$  estavam, ambas, associadas à classe funcional. Na verdade, os vetores correspondentes a  $FEVE > 0.50$ ,  $VO_2\text{max} > 20$   $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  e classe funcional II estão dentro do mesmo quadrante e os ângulos entre cada um dos dois são muito pequenos. Associações semelhantes são evidentes para os dois grupos seguintes de categorias analisados:  $0.30 < FEVE \leq 0.50$ ,  $10 < VO_2\text{max} \leq 20$   $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  e classe funcional III; e  $FEVE \leq 0.30$ ,  $VO_2\text{max} < 10$   $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  e classe funcional IV.

Os resultados desta análise estão em conformidade com a

Tabela I - Comparação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e da capacidade funcional máxima ( $VO_2\text{max}$ ) entre os três diferentes grupos de classe funcional

Classe funcional	FEVE	p	Comparação múltipla de Duncan's	$VO_2\text{max}$	p	Comparação múltipla de Duncan's
II	48,21±6,61	0,0001	*	21,48±4,05	0,0001	*
III	35,34±9,29	0,0001	**	18,30±5,80	0,0001	**
IV	29,09±6,76	0,0001	***	14,70±4,89	0,0001	***

Grupos com diferentes símbolos (\*, \*\*, \*\*\*) são estatisticamente diferentes.

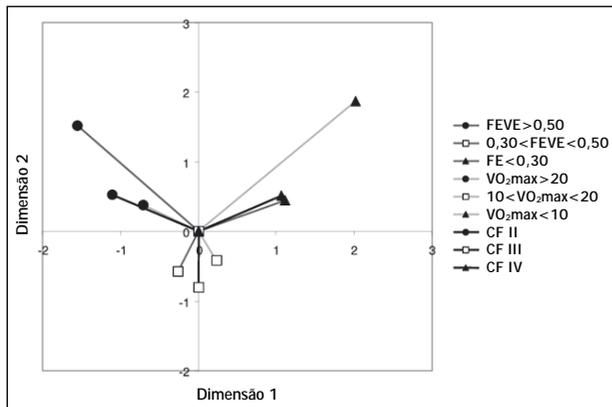


Fig. 1 - Gráfico bidimensional representando a associação encontrada entre a classe funcional, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a capacidade funcional máxima ( $VO_2\text{max}$ ).

análise de variância, evidenciando clara associação entre classe funcional, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a capacidade funcional máxima e indicando que, quanto mais avançada a classe funcional, mais comprometidas a capacidade funcional e a função cardíaca.

## Discussão

De forma geral, existe um consenso de que a capacidade funcional apresenta uma relação significativa com a gravidade da insuficiência cardíaca, o que representa a base para a classificação clínica subjetiva e universalmente adotada da insuficiência cardíaca, recomendada pela *New York Heart Association*<sup>17</sup>. Esta observação se baseia na relação bem documentada entre a capacidade funcional e o desempenho miocárdico, manifestada pela correlação positiva entre a capacidade funcional máxima e o débito cardíaco<sup>22,23</sup>. No entanto, alguns pesquisadores não conseguiram demonstrar tal relação entre a FEVE e  $VO_2\text{max}$ <sup>10-13</sup>. Além disso, a capacidade de exercício foi quase normal em grande número de pacientes com disfunção grave do ventrículo esquerdo<sup>8,9</sup>. Portanto, a premissa de que a capacidade funcional representa um bom índice para avaliar e prever o desempenho miocárdico tem sido questionada. Especulamos a respeito do fato de que tais achados contraditórios resultam de classificação inadequada da função cardíaca, simplesmente como normal ou anormal em alguns estudos. Para evitar distorção, neste estudo os pacientes foram classificados de acordo com as três categorias de fração de ejeção do ventrículo esquerdo e capacidade de exercício. Assim, os 37 pacientes com valores de  $VO_2\text{max} > 20 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  foram os menos sintomáticos e apresentaram os maiores valores da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Atualmente, os dados relacionados com a capacidade funcio-

nal e a função cardíaca fornecem a informação essencial para decisões terapêuticas clínicas e cirúrgicas confiáveis, em pacientes com insuficiência cardíaca. Mostrou-se, recentemente, que a história clínica isolada está longe de ser um método confiável para determinar a capacidade funcional em pacientes com doença cardíaca isquêmica ou com outras formas de cardiopatias<sup>24</sup>. A heterogeneidade da população estudada deve ter representado uma importante limitação nesta investigação. Há muito tempo se reconheceu, por exemplo, que a curva de sobrevivência deve diferir conforme a etiologia da doença cardíaca subjacente<sup>25</sup>. Sabe-se, também, que os homens, quando comparados a mulheres com equivalente grau de insuficiência cardíaca, apresentam maior capacidade de exercício<sup>26</sup>. Neste estudo, foram incluídos apenas homens com cardiomiopatia chagásica. Entretanto, estudo prévio mostrou que pacientes masculinos com doença de Chagas têm risco maior de progressão da doença, definida como morte ou presença de novas alterações no eletrocardiograma ou no ecocardiograma no seguimento. Deste modo, esses pacientes formam um subgrupo de maior risco de eventos adversos<sup>27</sup>.

Tem-se debatido a associação entre o comprometimento da capacidade funcional máxima e o pobre prognóstico a longo prazo<sup>28,29</sup>. Uma sobrevivência limitada a curto prazo tem sido demonstrada em pacientes com grande limitação para o exercício, correspondente ao  $VO_2\text{max} < 10 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ <sup>128</sup>. Quando pacientes com tal grau de limitação da capacidade funcional são excluídos da análise, a capacidade de exercício promove pouca informação prognóstica<sup>29</sup>. De outro lado, tem-se demonstrado previamente que a capacidade funcional máxima é, de fato, um bom preditor de sobrevivência em pacientes com insuficiência cardíaca devido à doença de Chagas<sup>3</sup>. O significado prognóstico da capacidade funcional máxima permaneceu importante, mesmo, quando se incluíram pacientes com doença de Chagas com disfunção ventricular discreta. De acordo com nossos achados, estudos prévios mostraram que a capacidade funcional dos pacientes, na fase inicial da forma crônica da doença de Chagas, é mais alta do que em pacientes na fase avançada, e que a redução da capacidade funcional diminui com o comprometimento da função miocárdica<sup>30</sup>.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é também reconhecida como um índice valioso para estimar o seguimento em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>31</sup>. Mais uma vez, como previamente demonstrado, tanto pela classe funcional como pela capacidade de exercício, existem alguns dados conflitantes a respeito da habilidade da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em prever a sobrevivência. Embora a fração de ejeção do ventrículo esquerdo venha sendo relatada como não diferente entre vivos ou não<sup>32</sup>, tem sido documentada uma relação significativa e positiva entre fração de ejeção do ventrículo esquerdo e sobrevivência a longo prazo<sup>33,34</sup>. Novamente ficou claro, a partir de dados prévios, que a FEVE deve ter uma influência importante na sobrevivência de pacientes com



insuficiência cardíaca devido a cardiomiopatia chagásica<sup>3,35-40</sup>. Os nossos resultados demonstram uma associação significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com ambas as classes funcionais e a capacidade de exercício, ressaltando um dos principais mecanismos envolvidos no valor preditivo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo quanto à sobrevida, chamado de comprometimento da capacidade funcional.

Demonstramos, neste estudo, que a classe funcional está relacionada à capacidade de exercício e à função cardíaca em pacientes com cardiomiopatia chagásica. Assim, quanto mais avançada a classe funcional, mais comprometidos a capacidade de exercício

e o desempenho miocárdico. Com base nestes resultados, podemos inferir que os índices tradicionais, atualmente utilizados para a avaliação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca, são bem consistentes para pacientes com doença de Chagas.

Estamos convencidos de que estes dados serão úteis no tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes com doença de Chagas. A consistência dos índices tradicionais usados para a avaliação cardíaca, aqui demonstrada, certamente ajudará nas decisões terapêuticas mais apropriadas para cada paciente, individualmente considerado, levando-se em conta, primeiro, a severidade da doença e, em seguida, as novas modalidades de tratamento.

## Referências

- Laranja FS, Dias E, Nóbrega G, Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiological and pathologic study. *Circulation* 1956;14:1035-60.
- Mady C, Ianni BM, Arteaga E, et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1999;84:354-6.
- Mady C, Cardoso RHA, Pereira-Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:3098-102.
- Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983;51:831-6.
- Wilson JR, Schwartz JS, St John Sutton M, et al. Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:403-10.
- Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525-31.
- Massie BM, Conway M. Survival of patients with congestive heart failure: past, present and future prospects. *Circulation* 1987;75(suppl. IV):IV-11 (abstr).
- Benge W, Litchfield RL, Marcus ML. Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1980;61:955-9.
- Litchfield RL, Kerber RE, Benge J, et al. Normal exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction: compensatory mechanisms. *Circulation* 1982;66:129-34.
- Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981;47:33-9.
- Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smolter S, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607-12.
- Cohen-Solal A, Caviezel B. Cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Heart Failure* 1994;10:46-57.
- Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN. Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1982;104:725-31.
- Mady C, Yazbek Jr. P, Pereira-Barretto AC, et al. Estudo da capacidade funcional máxima pela ergoespirometria em pacientes portadores da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1986;47:201-5.
- Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Salemi VMC, Frimm C de C. Maximal functional capacity in patients with Chagas' cardiomyopathy without congestive heart failure. *J Cardiac Failure* 2000;6:220-4.
- Macedo V. Inquérito eletrocardiográfico nacional para Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1993;26:12-13.
- Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of the heart and great vessels. 6.ed. Boston, Little Brown 1964:1-23.
- Naughton J, Balke B, Nagle F. Refinement in methods of evaluation and physical conditioning before and after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1964;14:837-43.
- Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weymann A. The Committee on M-Mode Standardization of The American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
- Box GEP, Hunter WG, Hunter JS. Statistics for Experimenters - An Introduction to Design, Data Analysis and Model Building. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1978: 653.
- Greenacre MJ, Hastie T. The geometric interpretation of correspondence analysis. *JASA* 1987;82:437-47.
- Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982;65:1213-23.
- Higginbotham MB, Morris KG, Conn EH, Coleman RE, Cobb FR. Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983;51:52-60.
- Wilson JR, Hanamanthu S, Chomsky DB, Davis SF. Relationship between exertional symptoms and functional capacity in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1943-7.
- Massie BM, Ports T, Chatterjee K, et al. Long-term vasodilator therapy for heart failure: clinical response and its relationship to hemodynamic measurements. *Circulation* 1981;63:269-78.
- Higginbotham MB, Morris KG, Coleman RE, Cobb FR. Sex-related differences in the normal cardiac response to upright exercise. *Circulation* 1984;70:357-66.
- Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart* 2003;89:1186-90.
- Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:1037-42.
- Franciosa JA. Exercise testing in chronic congestive heart failure: *Am J Cardiol* 1984;53:1447-50.
- Oliveira FP, Pedrosa RC, Giannella-Neto A. Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2000;75:481-98.
- Nelson GR, Cohn PF, Gorlin R. Prognosis in medically-treated coronary artery disease. Influence of ejection fraction compared to other parameters. *Circulation* 1975;52:408-12.
- Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:147-52.
- Burggraf GW, Parker JO. Prognosis in coronary artery disease: Angiographic, hemodynamic and clinical factors. *Circulation* 1975;51:146-56.
- Schwarz F, Mall G, Zebe H, et al. Determinants of survival in patients with congestive cardiomyopathy: quantitative morphologic findings and left ventricular hemodynamics. *Circulation* 1984;70:923-8.
- Bestetti RB. Predictors of unfavourable prognosis in chronic Chagas' disease. *Trop Med Int Health* 2001;6:476-83.
- Bestetti RB, Dalbo CRM, Freitas OC, Teno LAC, Castilho OT, Oliveira JSM. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology* 1994;84:261-7.
- Bestetti RB, Dalbo CRM, Arruda CA, Correia-Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology* 1996;87:481-7.
- Bestetti RB, Rossi MA. A rationale approach for mortality risk stratification in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1997;58:199-209.
- Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas'disease. *Int J Cardiol* 1994;43:27-38.
- Hagar JM, Rahimtoola S. Chagas heart disease in the United States. *N Engl J Med* 1991;325:763-8.