

MARIA TEREZA SAMPAIO DE SOUSA LIRA

**Preditores de remodelamento reverso e desfechos clínicos em pacientes com
cardiomiopatia chagásica com fração de ejeção reduzida**

São Paulo

2025

MARIA TEREZA SAMPAIO DE SOUSA LIRA

**Preditores de remodelamento reverso e desfechos clínicos em pacientes com
cardiomiopatia chagásica com fração de ejeção reduzida**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lira, Maria Tereza Sampaio De Sousa

Preditores de remodelamento reverso e desfechos clínicos
em pacientes com cardiomiopatia chagásica com fração de
ejeção reduzida / Maria Tereza Sampaio De Sousa Lira;
Edimar Alcides Bocchi, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Cardiomiopatia chagásica 2.Remodelamento reverso
3.Insuficiência cardíaca 4.Ecocardiografia 5.Prognóstico.
I.Bocchi, Edimar Alcides, orient. II.Título

USP/FM/DBD-435/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: LIRA, Maria Tereza Sampaio de Sousa

Título: Preditores de remodelamento reverso e desfechos clínicos em pacientes com cardiomiopatia chagásica com fração de ejeção reduzida

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 21/08/2024

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a) _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof(a). Dr(a) _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof(a). Dr(a) _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof(a). Dr(a) _____

Instituição _____

Julgamento _____

DEDICATÓRIA

A Caminhada

Vim de bem distante,
de um lugar de pés no chão,
onde a vida se aprendia
no embalo da tradição.

Na casa onde fui menina,
entre abraços e memórias,
aprendi que o mundo é grande,
mas se ergue em breves vitórias.

E foi entre afeto e cuidado
que meus passos floresceram;
iluminados pelo sol do Sertão,
os primeiros sonhos nasceram.

Meus pais não mediram esforços
e Tetê, Lua e Clovinho acreditaram:
que estudar é cansativo,
mas é o jeito que sonhos se preparam.

No aprendizado da vida,
fui aluna em quatro escolas;
entre amigos e descobertas,
que seguem comigo até agora.

Na UFPE, plantei raízes,
no HC eu fiz morada;

pelos chefes e amigos,
cresci nesta jornada.

Da faculdade à Clínica Médica,
entre aulas e plantões,
grandes mestres me guiaram,
ensinando novas lições.

No InCor, o inesperado:
o rigor, o aprendizado,
a mão firme, o olhar atento,
o anseio pelo que foi sonhado.

Lá aprendi que estar vivo
é bem diferente de viver;
vi um coração fraquejado
pulsar e renascer.

Mas nunca caminhei sozinha —
jamais poderia ser;
quem quer carregar o mundo
precisa em alguém se prender.

Meu marido, meu porto seguro,
meu alento, meu lugar;
quando tudo parecia demais,
ele soube me ancorar.

E quando Maria Luiza chegou,
tão pequena, tão imensa,

foi ali que compreendi
que o amor o tempo dispensa.

Ser mãe me fez mais humana,
me fez forte sem medir;
e no riso dela encontro
razão maior pra seguir.

Aos mestres que me guiaram,
do começo ao final,
gratidão a cada um
que tornou este dia real.

Meus colegas de doutorado
que a mão na massa colocaram,
saibam: essa conquista é nossa,
e vocês me inspiraram.

Aos colegas de trabalho,
que assumiram meu lugar
deixo aqui minha ternura:
só assim pude continuar.

E aos pacientes que confiaram,
que ensinaram o que é vida —
cada história, cada olhar,
cada luta, cada ferida.

Porque ciência sem gente
é barco sem direção;

e eu sigo nessa jornada
com graça e gratidão.

Meu doutorado é tijolo
na casa que estou erguendo;
mas se cheguei onde estou,
foi porque fui aprendendo.

Da menina sonhadora
à doutora que hoje sou,
sou pedaço de cada um
que comigo aqui chegou.

Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar sempre a Deus e a Nossa Senhora, pela proteção em todos os desafios acadêmicos e por me fazerem ter certeza que eu nunca estou sozinha.

À minha família — Maria Luiza, Valkercyo, Clóvis Lira, Izilda Sampaio, Clóvis Filho, Maria Lua, Rudolf e Iena — meus maiores amores, incentivadores e força invisível. Nenhum agradecimento será suficiente para expressar o amor e gratidão que sinto por vocês.

Um agradecimento especial ao meu melhor amigo e marido. Sua resiliência, compromisso, curiosidade, bom humor e principalmente genialidade estão presentes em cada linha escrita nessa tese e cada figura feita. Valkercyo é até hoje um dos melhores médicos que conheci e não à toa está se tornando um dos melhores pesquisadores. Tive a sorte de poder aproveitar toda sua sabedoria, senso crítico e orientação. Você com certeza me inspira a ser uma médica e pesquisadora melhor.

Ao meu orientador, Prof. Edimar Bocchi, diretor do Departamento de Insuficiência Cardíaca do InCor, por todo o suporte na elaboração do projeto e pelo exemplo como pesquisador de excelência. Nossa trajetória juntos foi marcada por desafios, mas também por um espaço raro: o de poder ser quem eu sou, com liberdade para expressar ideias, fazer perguntas e até discordar, sem precisar abandonar o bom humor. Sei que, para muitos, o professor Edimar pode parecer inacessível ou duro demais. Mas quem se aproxima encontra um orientador disponível para conversas sinceras, conselhos valiosos — inclusive em momentos decisivos da minha carreira, como entrevistas de trabalho e aulas importantes —, e uma mente inquieta, sempre estimulando o pensamento crítico. Obrigada, professor, por não me moldar, mas por me acompanhar e por me permitir ser apenas eu. E por, de tantas formas, ter feito parte dessa conquista.

Ao Dr. Eduardo Lima, meu sincero agradecimento por ter aceitado meu convite com tanta generosidade, acompanhando este trabalho mesmo sem estar oficialmente como coorientador. Sua ajuda foi essencial em momentos-chave — na qualificação, nas análises estatísticas, no treinamento para apresentações e nas revisões de artigos. Sou muito grata pela amizade, pela atenção, pela paciência e por se envolver com tanto cuidado em cada etapa desta tese.

À Dra. Silvia Ayub, pela idealização e entusiasmo em estudar mais sobre o remodelamento reverso na insuficiência cardíaca. Sua curiosidade sobre o tema e sua generosidade em me incluir no grupo de pesquisa fizeram nascer esta e outras teses. É inspirador ver uma mulher liderando tantos trabalhos com excelência, sem abrir mão do que é mais importante: a família.

Aos companheiros de projeto Silas Furquim, Daniel de Marchi e Pamela Maciel, pelo empenho e dedicação. Um agradecimento especial ao meu amigo Silas, que dividiu comigo sua ideia inicial, me motivou na coleta de dados, compartilhou dúvidas e angústias, me orientou em vários momentos e, acima de tudo, me incentivou constantemente. Além de um companheiro na pesquisa, ganhei um amigo.

Aos meus amigos, pelo companheirismo, torcida incondicional e ajuda em tantos momentos nesses últimos anos. É uma alegria saber que estiveram comigo em mais uma etapa da minha trajetória e nunca me abandonaram, independentemente da fase da vida. Meu muito obrigada a: Carol, Cecília, Mirella, Polly, Naná, Lulu, Abreu, Belinha, Rizete, Nog, Lela, Cela, Mari, Machado, Dinha, Cutrim, Zoby, Renatinha, LP, Luciana, B, Dali, Keith, Luninha, Malu, Nina, Nati V., Paza, Lucy, Doc, Leandro, Fontinhos, Camilinha, Carol K., Gabi K., Gabi Rassi, Ale, Ana, Deborah, Gabi Biscaia, Ju, Nati A., Thais, Sarah, Dani Dan, Iuri, Tourinho, Márcio, Rafa, Pablo, Fernando, Zé, Zize, Fábio — e todos aqueles que torcem por mim.

Agradecimento especial a alguns que contribuíram ainda mais diretamente: obrigada a Iuri, pela ajuda generosa na coleta de dados; a Rafael Tourinho, pela parceria nos artigos e em tantos projetos; a José Roberto, que me representou diversas vezes levando documentos em São Paulo; e a Ana Vitória, Amanda e Juliane — vocês são minhas irmãs. O carinho, a atenção, a escuta, os conselhos, as orientações, a delicadeza e o amor de vocês em cada etapa desta tese preenchem meu coração de gratidão.

Aos amigos do IMIP e do HC-UFPE, pela convivência, parceria, ajuda e entendimento todas as vezes que precisei me ausentar para esse projeto.

A toda a equipe do Departamento de Insuficiência Cardíaca — Bruno Biselli, Paulo Chizzola, Robinson Tadeu, Fátima, Sarah, Adriana e Guilherme — e, em especial, à incansável secretária Lourdes, cuja ajuda foi imprescindível para resolver tantas burocracias mesmo à distância.

À equipe do Departamento de Miocardiopatia, pela disponibilidade e contribuição com os dados da unidade. Em especial a Dr Fábio Fernandes que se prontificou no primeiro minuto na construção dessa tese.

À equipe do Departamento de Transplante Cardíaco — Fernando Bacal, Fabiana Marcondes-Braga, Mônica Ávila, Iascara, Sandrigo e Luiz Seguro — que despertou em mim a paixão pelo transplante cardíaco, pela insuficiência cardíaca e pela pesquisa logo no início da minha residência, além da disponibilidade dos dados. Em especial agradeço a Dra Fabiana, que mesmo não sendo minha orientadora direta, me deu inúmeros conselhos para aprimorar minha tese.

À minha banca de qualificação: Prof Dr Fernando Bacal, Dr Sandrigo Mangini e Dr Francisco Darrieux, pelos comentários e todo cuidado em me ajudar a aprimoramento da minha tese.

Aos meus colegas de residência, fellows de Insuficiência Cardíaca, assistentes de unidades e colegas cardiologistas que tornaram possível a concretização desta tese.

Aos queridos pacientes do InCor, que confiam no nosso trabalho, dedicam seu tempo e compartilharam suas histórias, fazendo desta e outras pesquisas uma realidade.

Ao Instituto do Coração, que foi o lugar onde me formei como cardiologista e pesquisadora, permitindo meu desenvolvimento pessoal e profissional.

RESUMO

Lira MTSS. Preditores de remodelamento reverso e desfechos clínicos em pacientes com cardiomiopatia chagásica com fração de ejeção reduzida [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

A cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC) representa uma das principais causas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) na América Latina, sendo associada a elevada morbimortalidade, mesmo com o avanço no tratamento da insuficiência cardíaca. Apesar da reconhecida heterogeneidade fenotípica da CCDC, poucos estudos avaliaram a trajetória de remodelamento do ventrículo esquerdo (VE) ao longo do tempo nessa população. O remodelamento reverso (RR), definido como aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e redução dos diâmetros ventriculares, tem sido associado a melhor prognóstico em outras etiologias de ICFER, como a de origem isquêmica ou idiopática, mas sua relevância prognóstica e os fatores clínicos associados permanecem pouco explorados na CCDC. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a associação entre RR e sobrevida livre de eventos (morte ou transplante cardíaco) em pacientes com CCDC e FEVE < 40%. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e unicêntrico, conduzido no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Foram incluídos pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado de CCDC, com pelo menos dois ecocardiogramas transtorácicos realizados entre 2006 e 2021. Os pacientes foram categorizados em dois grupos com base na trajetória do remodelamento: RRP (remodelamento reverso positivo) e RRN (remodelamento reverso negativo). Em uma análise complementar, avaliou-se também a manutenção do remodelamento reverso, com definição do grupo RRM (remodelamento reverso mantido). Dos 1043 pacientes inicialmente incluídos, 221 apresentaram RRP. Foi realizado pareamento por escore de propensão (*propensity score matching* – PSM) para controlar variáveis confundidores entre os grupos. Análises de Kaplan-Meier e modelos de riscos proporcionais de Cox foram aplicados para comparar desfechos clínicos entre os grupos. Após PSM, o grupo RRP apresentou sobrevida livre de eventos significativamente maior que o grupo RRN. A análise multivariada de Cox confirmou o RRP como preditor independente de melhor prognóstico. Foram identificados preditores clínicos e ecocardiográficos de RRP, incluindo menor diâmetro diastólico do VE, ausência de insuficiência mitral moderada ou importante, e não uso de terapia tripla no

baseline. Um escore clínico preditor de RRP foi desenvolvido e validado na coorte total, apresentando boa acurácia (AUC 0,74). Por fim, observou-se que pacientes com RRP sustentado ao longo do tempo (grupo RR mantido) mantiveram prognóstico favorável em comparação aos demais. Os resultados sugerem que o RR, particularmente quando sustentado, pode ser um marcador prognóstico relevante na CCDC, refletindo potencial resposta à terapêutica otimizada e características clínicas favoráveis. Este estudo amplia o entendimento sobre a heterogeneidade da evolução da CCDC e aponta para novas possibilidades de estratificação de risco e individualização do cuidado em pacientes com essa condição negligenciada.

Palavras-chave: Cardiomiopatia chagásica, Remodelamento reverso, Insuficiência cardíaca, Ecocardiografia, Prognóstico.

ABSTRACT

Lira MTSS. Predictors of reverse remodeling and clinical outcomes in patients with Chagas cardiomyopathy with reduced ejection fraction [thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2025.

Chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) remains one of the leading causes of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in Latin America and is associated with high morbidity and mortality, despite advancements in heart failure therapy. Although the phenotypic heterogeneity of CCC is well recognized, few studies have evaluated the trajectory of left ventricular (LV) remodeling over time in this population. Reverse remodeling (RR), defined as an increase in left ventricular ejection fraction (LVEF) and a reduction in ventricular diameters, has been associated with better prognosis in other HFrEF etiologies, such as ischemic or idiopathic cardiomyopathy. However, its prognostic value and associated clinical factors remain poorly explored in CCC. The primary objective of this study was to evaluate the association between RR and event-free survival (death or heart transplantation) in patients with CCC and LVEF < 40%. This was a retrospective, observational, single-center study conducted at the Heart Institute of the Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo (InCor-HCFMUSP). Outpatients with a confirmed diagnosis of CCC and at least two transthoracic echocardiograms performed between 2006 and 2021 were included. Patients were categorized into two groups according to their remodeling trajectory: PRR (positive reverse remodeling) and NRR (negative reverse remodeling). In a complementary analysis, the maintenance of reverse remodeling over time was also assessed, defining a third group: MRR (maintained reverse remodeling). Of the 1,043 patients initially included, 221 were classified as RRP. Propensity score matching (PSM) was performed to control for confounding variables between groups. Kaplan-Meier survival curves and Cox proportional hazards models were used to compare clinical outcomes. After PSM, the PRR group showed significantly higher event-free survival compared to the NRR group. Multivariate Cox analysis confirmed PRR as an independent predictor of better prognosis. Clinical and echocardiographic predictors of PRR were identified, including lower baseline LV end-diastolic diameter, absence of moderate or severe mitral regurgitation, and absence of triple therapy at baseline. A clinical score predicting PRR was developed and validated in the total cohort, demonstrating good accuracy (AUC 0.74). Finally, patients with sustained RRP over time (RRM group) maintained a favorable

prognosis compared to the others. These findings suggest that RR—particularly when sustained—may serve as a relevant prognostic marker in CCC, potentially reflecting responsiveness to optimized therapy and favorable clinical features. This study enhances the understanding of the heterogeneous progression of CCC and highlights new possibilities for risk stratification and individualized care for patients with this neglected condition.

Keywords: Chagas cardiomyopathy, Reverse remodeling, Heart failure, Echocardiography, Prognosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma da alocação dos pacientes no grupo RRP e RRN	40
Figura 2	Fluxograma da alocação dos pacientes no grupo RRM, RRNM e RRN	46
Figura 3	<i>Flowchart</i>	49
Figura 4	Uso de medicamentos nos grupos RRP e RRN no baseline (T1) e no seguimento (T2).	62
Figura 5	Box-plots das medidas ecocardiográficas nos grupos RRP e RRN.	67
Figura 6	Curva de sobrevida livre de eventos após pareamento por escore de propensão para desfecho primário.	69
Figura 7	Curva de sobrevida para mortalidade total após pareamento por escore de propensão.	70
Figura 8	Preditores do desfecho primário após análise multivariada.	73
Figura 9	Área sob a curva (AUC) do escore prognóstico para pacientes com FEVE < 40%.	75
Figura 10	Área sob a curva (AUC) do escore aplicado na coorte total.	76
Figura 11	Curvas de Kaplan-Meier para coorte de desenvolvimento (A) e coorte total (B), segundo a classificação prognóstica.	78
Figura 12	Curva ROC do escore para remodelamento reverso positivo e do modelo multivariado preditivo.	82
Figura 13	População geral incluída na análise de remodelamento reverso mantido (RRM).	83
Figura 14	Box-plots da fração de ejeção do VE nos grupos RRN, RRNM e RRM.	91
Figura 15	Box-plots do diâmetro diastólico final do VE nos grupos RRN, RRNM e RRM.	92
Figura 16	Box-plots do diâmetro sistólico final do VE nos grupos RRN, RRNM e RRM.	93
Figura 17	Curvas de Kaplan-Meier para RRM, RRNM e RRN na cardiomiopatia chagásica crônica.	96
Figura 18	Preditores independentes de RRM na cardiomiopatia chagásica.	99
Figura 19	Distribuição das características clínicas basais entre pacientes com RRM e RRNM.	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e comorbidades dos 1043 pacientes analisados para a ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo – Momento 1 (<i>baseline</i>)	50
Tabela 2	Exames laboratoriais, eletrocardiograma e Holter dos 1043 pacientes analisados para a ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo – Momento 1 (<i>baseline</i>)	51
Tabela 3	Medicações em uso dos 1043 pacientes analisados para a ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo – Momento 1 (<i>baseline</i>).	52
Tabela 4	Características clínicas e laboratoriais de 1043 pacientes no momento da alocação dos grupos para análise da ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo – Momento 2.	54
Tabela 5	Tratamento dos 1043 pacientes no momento da alocação dos grupos para análise da ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo – Momento 2.	55
Tabela 6	Comparação entre o primeiro e segundo ecocardiograma transtorácicos durante o seguimento.	57
Tabela 7	Características clínicas e comorbidades dos 1043 pacientes analisados para a ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo) após <i>Propensity Score Matching</i> – Momento 1 (<i>baseline</i>).	59
Tabela 8	Exames complementares dos 178 pacientes analisados para a ocorrência de Remodelamento Reverso Positivo (RRP) após <i>Propensity Score Matching</i> – Momento 1 (<i>baseline</i>)	60
Tabela 9	Medicações em uso dos 178 pacientes analisados para a ocorrência de Remodelamento Reverso Ventricular Esquerdo após <i>Propensity Score Matching</i> – Momento 1 (<i>baseline</i>)	61
Tabela 10	Características clínicas e laboratoriais dos 178 pacientes após otimização medicamentosa para análise de ocorrência de Remodelamento Reverso de Ventrículo Esquerdo após <i>Propensity Score Matching</i> – Momento 2.	63

Tabela 11	Tratamento dos 178 pacientes após otimização medicamentosa para análise de ocorrência de remodelamento reverso de ventrículo esquerdo após <i>propensity score matching</i> – Momento 2.	64
Tabela 12	Comparação das doses das medicações no momento 1 e 2 entre no grupo RRP (N = 89)	65
Tabela 13	Comparação das doses das medicações no momento 1 e 2 entre no grupo RRN (N = 89)	65
Tabela 14	Comparação entre o primeiro e segundo ecocardiograma bidimensional durante o seguimento após o <i>propensity score matching</i>	68
Tabela 15	Incidência total do desfecho primário ao longo do tempo e de seus componentes	70
Tabela 16	Análise univariada de risco proporcional de COX para fatores com potencial impacto na sobrevida livre de eventos (mortalidade total ou transplante cardíaco).	72
Tabela 17	Análise multivariada de risco proporcional de COX: cofatores no modelo final para sobrevida livre de eventos (mortalidade total e transplante cardíaco).	74
Tabela 18	Análise multivariada do Risco Proporcional de COX para desenvolvimento do escore de risco.	74
Tabela 19	Risco de Morte aos 5 e 10 Anos nas Coortes de Desenvolvimento Segundo Categoria de Risco.	76
Tabela 20	Regressão logística binária para preditores independentes de remodelamento reverso positivo.	80
Tabela 21	Características Clínicas e Comorbidade dos 527 pacientes analisados para a Remodelamento Reverso Mantido (RRM), Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM) e Remodelamento Reverso Negativo (RRN) – Momento 1 (<i>baseline</i>)	84
Tabela 22	Exames Laboratoriais, eletrocardiograma e Holter dos 527 pacientes analisados para a Remodelamento Reverso Mantido (RRM), Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM) e Remodelamento Reverso Negativo (RRN) – Momento 1	85

Tabela 23	Medicações em uso dos pacientes analisados para a Remodelamento Reverso Mantido (RRM), Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM) e Remodelamento Reverso Negativo (RRN) – Momento 1	86
Tabela 24	Características clínicas e exames laboratoriais de 527 pacientes analisados para a remodelamento reverso mantido (RRM), remodelamento reverso não mantido (RRNM) e remodelamento reverso negativo (RRN) – Momento 2	87
Tabela 25	Tratamento utilizado pelos 527 pacientes analisados para a remodelamento reverso mantido (RRM), remodelamento reverso não mantido (RRNM) e remodelamento reverso negativo (RRN) – Momento 2.	89
Tabela 26	Comparação entre o primeiro, segundo e terceiro ecocardiograma bidimensional durante o seguimento de 527 pacientes analisados para a remodelamento reverso mantido (RRM), remodelamento reverso não mantido (RRNM) e remodelamento reverso negativo (RRN)	90
Tabela 27	Comparação entre as diferenças de medidas entre o primeiro, segundo e terceiro ecocardiograma bidimensional durante o seguimento de 527 pacientes analisados para a remodelamento reverso mantido (RRM), remodelamento reverso não mantido (RRNM) e remodelamento reverso negativo (RRN)	94
Tabela 28	Análise univariada de COX dos fatores com potencial impacto na sobrevida livre de eventos (mortalidade total e transplante cardíaco).	97
Tabela 29	Análise multivariada de COX: cofatores no modelo final para sobrevida livre de eventos (mortalidade total e transplante cardíaco).	98
Tabela 30	Regressão logística binária para preditores independentes de remodelamento reverso mantido.	99

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AIT	Acidente Isquêmico Transitório
ARM	Antagonistas do Receptor Mineralocorticoide
ARNI	Inibidor do Receptor da Angiotensina-Neprilisina
AUC	Área Sob a Curva (Area Under the Curve)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAV	Bloqueio Atrioventricular
BAVT	Bloqueio Atrioventricular Total
BB	Beta-Bloqueador
BDAS	Bloqueio Divisional Anterossuperior
BDASE	Bloqueio Divisional Anterossuperior Esquerdo
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BRA	Bloqueadores do Receptor de Angiotensina
BRD	Bloqueio de Ramo Direito
BRE	Bloqueio de Ramo Esquerdo
CAAE	Certificado de Apresentação para Avaliação Ética
CCC	Chronic Chagasic Cardiomyopathy
CCDC	Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas
CDI	Cardioversor Desfibrilador Implantável
CF (NYHA)	Classe Funcional (New York Heart Association)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAE	Diâmetro do Átrio Esquerdo
DC	Doença de Chagas
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DG	Diagnóstico
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DSVE	Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo

DTN Doenças Tropicais Negligenciadas
ECA Enzima Conversora de Angiotensina
ECG Eletrocardiograma de 12 Derivações
ECOTT Ecocardiograma Transtorácico Doppler
EESV Extrassístoles Supraventriculares
EEVV Extrassístoles Ventriculares
ELISA Ensaio Imunoenzimático
FA Fibrilação Atrial
FC Frequência Cardíaca
FEVE Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HAI Hemaglutinação Indireta
HAS Hipertensão Arterial Sistêmica
HR Hazard Ratio (Razão de Risco Instantâneo)
IAM Infarto Agudo do Miocárdio
IC Insuficiência Cardíaca
IC 95% Intervalo de Confiança de 95%
ICFER Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
IFI Imunofluorescência Indireta
IgG Imunoglobulina G
IM Insuficiência Mitral
IMC Índice de Massa Corporal
InCor – HC/FMUSP Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
INRA Inibidores da Neprilisina e dos Receptores da Angiotensina
IQ Intervalo Interquartil (p25–p75)
iSGLT2 Inibidores do Transportador de Sódio-Glicose 2
IT Insuficiência Tricúspide
LR Likelihood Ratio (Razão de Verossimilhança)
MPD Marcapasso Definitivo
NT-proBNP Pró-Peptídeo Natriurético do Tipo B
NYHA New York Heart Association

OMS Organização Mundial da Saúde
OR Odds Ratio (Razão de Chances)
PAD Pressão Arterial Diastólica
PAS Pressão Arterial Sistólica
PSAP Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar
PSM Propensity Score Matching
Q1–Q4 Quartis (1º ao 4º quartil)
REDCap Research Electronic Data Capture
ROC Receiver Operating Characteristic
RR Remodelamento Reverso / Razão de Risco
RRN Remodelamento Reverso Negativo
RRNM Remodelamento Reverso Não Mantido
RRM Remodelamento Reverso Mantido
RRP Remodelamento Reverso Positivo
Sami-Trop Centro São Paulo–Minas Gerais para Tratamento da Doença de Chagas
SGLT2i Inibidores de SGLT2
Si3 Sistema Integrado de Informações Institucionais
SPSS Statistical Package for the Social Sciences
TA Taquicardia Atrial
T1 / T2 / T3 Momento 1 (baseline) / Momento 2 / Momento 3
TFGe Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TGO Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP Transaminase Glutâmico-Pirúvica
TRC Terapia de Ressincronização Cardíaca
TVNS Taquicardia Ventricular Não Sustentada
VD Ventrículo Direito
VDF Volume Diastólico Final
VE Ventrículo Esquerdo
VIF Variance Inflation Factor
VSF Volume Sistólico Final

LISTA DE SÍMBOLOS

=	Igual a
<	Menor que
>	Maior que
≠	Diferente de
≤	Menor ou igual a
≥	Maior ou igual a
±	Mais ou menos
Δ	Delta (Diferença ou variação)
%	Porcentagem
β	Coefficiente beta (análise de regressão)
bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetros
cm ²	Centímetros quadrados
g	Gramas
g/dL	Gramas por decilitro
IU	Unidades Internacionais
kcal	Quilocalorias
kg	Quilogramas
L	Litros
m/s	Metros por segundo
m ²	Metros quadrados
m ³	Metros cúbicos
mEq/L	Miliequivalentes por litro
mg/dL	Miligramas por decilitro
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol/g	Milimols por grama
mmol/kg	Milimols por quilograma

mmol/L Milimols por litro

mL Mililitro

mL/min Mililitros por minuto

ms Milissegundos

mIU/mL Milésimos de Unidade Internacional por mililitro

µg Microgramas

µg/dL Microgramas por decilitro

µL Microlitros

µmol/L Micromols por litro

µmol/mol Milimols por mol

ng Nanogramas

pg/mL Picogramas por mililitro

SUMÁRIO

1. Introdução	27
1.1 Doença de Chagas	27
1.2 Remodelamento reverso da ICFER	32
1.3 Remodelamento reverso e Doença de Chagas	35
2. Racional para o desenvolvimento do estudo	36
3. Hipótese	36
4. Objetivo.....	37
4.1 Objetivo primário	37
4.2 Objetivos secundários	37
5. Metodologia	37
5.1 Desenho do estudo	37
5.2 Seleção dos pacientes	38
5.3 Desfechos	38
5.4 Critérios de inclusão	38
5.5 Critérios de exclusão	39
5.6 Coleta de dados clínicos-epidemiológicos, laboratoriais e de exames de imagem	40
5.7 Análise Estatística	43
5.8 Armazenamento, proteção e monitoramento de dados	47
5.9 Aspectos éticos do estudo	47
6. Resultados	48
6.1 Caracterização clínica e laboratorial dos pacientes com CCDC (momento 1)	48
6.2 Caracterização clínica e laboratorial dos pacientes com CCDC (momento 2)	53
6.3 Comparação entre as medidas do primeiro e segundo ECOTT.....	56
6.4 Comparação entre as populações com RRP e RRN após o escore de propensão	58
6.5 Desfecho primário	69
6.6 Avaliação de preditores do desfecho primário e desenvolvimento de escore de risco de sobrevida livre de eventos	71

6.7 Avaliação de preditores associados ao RRP e desenvolvimento de escore preditor de RRP na CCDC	79
6.8 Dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos dos pacientes com remodelamento reverso mantido, não mantido e negativo	83
6.9 Análise de sobrevida dos grupos (RRM, RRNM e RRN) e dos preditores associados ao desfecho primário	95
6.10 Avaliação dos preditores do remodelamento reverso mantido	98
7. Discussão	101
7.1 Caracterização dos pacientes com CCDC dessa coorte	101
7.2 Comparação dos grupos RRP e RRN com CCDC	102
7.3 Remodelamento reverso positivo se associa a menor ocorrência de morte por todas as causas ou transplante cardíaco	104
7.4 Avaliação de preditores associados ao desfecho primário e desenvolvimento de escore de risco de sobrevida	105
7.5 Avaliação de preditores associados ao RRP e desenvolvimento de escore de risco de RRP na CCDC	107
7.6 Desfechos clínicos e a manutenção do RRP	109
7.7 Avaliação de preditores associados ao RRM	112
7.8 Limitações	113
7.9 Direções Futuras	113
8. Conclusão	114
9. Referências bibliográficas	115
Apêndice A – Quartis das variáveis numéricas com potencial de impacto na sobrevida livre de eventos	132
Apêndice B – Quartis das variáveis numéricas com potencial de impacto no RRM	132
Apêndice C – Artigo publicado	133
Apêndice D – Prêmios	134

1. INTRODUÇÃO

1.1. DOENÇA DE CHAGAS

1.1.1. Epidemiologia da Doença de Chagas (DC)

A Doença de Chagas (DC), descrita inicialmente como tripanossomíase americana, foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas. Durante investigações em Lassance, cidade do interior de Minas Gerais, Chagas identificou uma enfermidade que afetava principalmente crianças e jovens, caracterizada por febre prolongada, linfonodomegalia, anemia e hepatoesplenomegalia. Sua pesquisa resultou na chamada “descoberta tripla reversa”: primeiro, identificou o vetor (o inseto *Triatoma infestans*), depois o parasita (*Trypanosoma cruzi*) e, finalmente, a patologia clínica. Entre 1909 e 1917, em colaboração com outros pesquisadores, Chagas descreveu integralmente os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença, consolidando-a como uma entidade nosológica distinta (1).

Atualmente a DC é endêmica em toda a América do Sul e Central e nas últimas décadas vem se tornando um problema nos Estados Unidos e na Europa devido à migração humana (2). A DC é uma enfermidade transmissível, potencialmente fatal, e faz parte do grupo de doenças tropicais negligenciadas (DTN) conforme classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Apesar da Bolívia ter as maiores taxas de prevalência e incidência, a Argentina, o Brasil e a Colômbia têm um número maior absoluto de pessoas com DC devido a maior população vivendo em áreas de risco de contaminação (2). A OMS acredita que existam 8 milhões de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) em todo mundo e calcula-se que cerca de 6 milhões estão na América Latina (3, 4). Devido à globalização e consequente migração entre os países, os indivíduos infectados pelo *T. cruzi* disseminaram a doença e cerca de 400.000 infectados vivem em países não endêmicos, principalmente nos Estados Unidos e na Europa (5).

Nos países não endêmicos, a soroprevalência entre imigrantes latino-americanos varia significativamente. Metanálises europeias indicam 4,2% de soropositividade, enquanto nos Estados Unidos, aproximadamente 300.000 indivíduos estão infectados, dos quais 30 000 a 45 000

desenvolvem cardiomiopatia chagásica (CCDC) (6, 7). Além disso, a DC foi causa de insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER) em 19% dos imigrantes latino-americanos com diagnóstico de cardiomiopatia não isquêmica avançada em um hospital de Los Angeles (8).

No Brasil cerca de 1,1 milhão de pessoas estão infectadas pelo protozoário (9) e, apesar do melhor controle do vetor, a DC permanece sendo uma etiologia importante de ICFER, conforme levantamento do estudo BREATHE: em torno de 11% dos pacientes acompanhados nesse registro tinham o diagnóstico de CCDC. Além disso, a CCDC pode levar os pacientes a condições graves, sendo responsável por até 21% de consultas ambulatoriais por insuficiência cardíaca (IC) neste país (10).

A contaminação pelo *T. cruzi* pode ocorrer através de transfusão sanguínea, contaminação laboratorial, transplante de órgãos, transmissão oral, congênita ou por fezes dos insetos (4, 11). Os principais vetores são *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata* pertencentes à família Reduviidae, subfamília Triatominae (12). A transmissão vetorial, historicamente predominante, foi controlada parcialmente por iniciativas como o Programa de Controle da Doença de Chagas (PCDCh) no Brasil. Atualmente, a via oral – associada ao consumo de alimentos contaminados por fezes de triatomíneos – é a principal forma de transmissão no país (13).

1.1.2. Aspectos clínicos da Doença de Chagas (DC)

A DC apresenta classicamente 2 fases: a aguda e a crônica, cada uma com características, critérios diagnósticos e abordagens terapêuticas específicas. A fase aguda geralmente se manifesta após 7 a 10 dias após a inoculação do parasita, sendo mais frequente em crianças (14, 15). O diagnóstico é estabelecido pela detecção direta do *T. cruzi* (parasitemia elevada) em exames como microscopia de campo escuro ou PCR, enquanto os testes sorológicos geralmente permanecem negativos nesse estágio (15).

A lesão inicial da DC depende do local em que o parasita entra no corpo. Caso a infecção ocorra por meio da picada de inseto, pode surgir um nódulo inflamatório localizado conhecido como chagoma. Por outro lado, quando a conjuntiva é a porta de entrada, pode ocorrer um edema unilateral indolor das pálpebras ou dos tecidos perioculares, conhecido como o sinal de Romaña. Embora a maioria dos pacientes seja assintomática nessa fase da doença, os principais sintomas são a febre e o mal-estar. Apesar de 70-90% dos casos serem assintomáticos, os sintomas mais

comuns incluem febre, mal-estar, mialgia, sudorese, anorexia e, ocasionalmente, vômitos e diarreia. Ao exame físico, podem ser observados hepatoesplenomegalia, miocardite aguda (com IC) e, raramente, meningoencefalite. A mortalidade na fase aguda atinge até 10%, principalmente em crianças não tratadas (15, 16).

A fase crônica divide-se em forma indeterminada e forma determinada. A forma indeterminada é caracterizada por sorologia positiva para *T. cruzi*, sem sintomas ou alterações em exames convencionais (eletrocardiograma – ECG e radiografia de tórax). No entanto, exames mais precisos (ecocardiograma, estudo hemodinâmico, ressonância cardíaca) podem revelar alterações subclínicas em até 40% dos casos (17-19). Apesar disso, pacientes nesta fase apresentam baixa mortalidade (5-10 anos de seguimento) e prognóstico favorável, mesmo com achados sutis em exames complementares (20, 21).

A forma determinada da DC pode surgir após anos, ou mesmo décadas, afetando 30% dos pacientes. Esta fase subdivide-se em três grupos distintos: forma cardíaca, associada a disfunção ventricular, arritmias e IC (entre 20% e 30% dos casos); forma digestiva, na qual o megaesôfago e megacólon são as manifestações mais frequentes (entre 5% e 20% dos casos); e forma mista/cardiodigestiva, que combina o comprometimento cardíaco e digestivo (entre 5% e 10% dos casos) (15).

A permanência do *T. cruzi* no tecido cardíaco é o fator principal que leva ao desenvolvimento da CCDC. Esse aspecto trouxe de volta a compreensão da DC como uma verdadeira infecção, sendo o resultado de um processo inflamatório local de baixa intensidade, porém praticamente contínuo. A agressão ao tecido, que causa necrose e fibrose reativa e reparativa, é diretamente estimulada pelo dano ao tecido e pela resposta imune (22).

Os achados clínicos mais comuns na forma cardíaca são sinais e sintomas de IC, arritmias (incluindo morte súbita), tromboembolismo e síndrome de dor torácica. Os pacientes podem apresentar fadiga e dispneia aos esforços em estágios iniciais. No entanto, a dispneia paroxística noturna e a ortopneia são incomuns. Na evolução da doença, os sintomas de congestão podem progredir para anasarca, adinamia ou caquexia cardíaca, semelhante a outras cardiopatias. Sinais de baixo débito sistêmico pode ocorrer em casos avançados, como pulso filiforme, perfusão periférica lenta e oligúria. Em contraste as outras etiologias de IC, na CCDC a congestão pulmonar costuma ser leve nos estágios avançados da doença, comparada à congestão sistêmica mais exuberante, e também pelos níveis pressóricos sistêmicos mais baixos neste grupo. Essas

particularidades podem estar relacionadas à concomitância mais frequente de disfunção biventricular, com IC ventricular direita, às vezes mais precoce e pronunciada que a esquerda (11).

As arritmias cardíacas são frequentemente observadas na cardiomiopatia chagásica crônica (CCDC). Estima-se que 15% a 55% dos indivíduos soropositivos para *T. cruzi* apresentem extrasístoles ventriculares (EEVV), enquanto 99% dos pacientes com alterações eletrocardiográficas em repouso e IC manifesta exibem EEVV durante a monitorização por Holter de 24 horas (23). O comprometimento do nó sinusal e do sistema de condução atrioventricular é frequente na CCDC. A disfunção sinusal pode resultar em bradicardia, parada sinusal, bloqueio sinoatrial de segundo grau, ritmo juncional ou ritmo idioventricular acelerado. Bloqueios atrioventriculares (BAV) de primeiro e segundo grau são comuns, enquanto o BAV de terceiro grau (total) é mais prevalente na CCDC do que em outras cardiopatias adquiridas. Por outro lado, a fibrilação atrial (FA) está geralmente associada a disfunção sistólica grave (24).

Essas arritmias podem ser assintomáticas ou causar sintomas como palpitações, tonturas, dispneia, fraqueza, pré-síncope, síncope ou parada cardíaca. A morte súbita é responsável por 50% a 65% dos óbitos relacionados DC (25). Embora a gravidade das arritmias ventriculares correlacione-se geralmente com o grau de disfunção ventricular, pacientes com CCDC podem apresentar arritmias ventriculares malignas mesmo com função ventricular esquerda preservada (26). Além disso, episódios de arritmias ventriculares malignas são mais frequentes em pacientes com CCDC do que em outras formas de cardiopatia, como doença coronária (27, 28).

A abordagem diagnóstica da CCDC baseia-se na confirmação sorológica da infecção crônica por *T. cruzi* (detecção de IgG anti-*T. cruzi*) associada a achados clínicos de comprometimento cardíaco. Uma vez confirmada a soropositividade, recomenda-se a realização de eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma transtorácico para avaliação estrutural e funcional (14, 15). O diagnóstico é estabelecido na presença de sorologia positiva associada a características clínicas típicas, como bradicardia, bloqueio de ramo direito (BRD) e/ou bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDASE). Além disso, a cardiomiopatia biventricular ou disfunção predominante do ventrículo direito (VD) pode estar presente, sem evidência de outra causa etiológica. Pacientes com CCDC geralmente têm menos de 60 anos e podem apresentar histórico de tromboembolismo, arritmias, síncope ou morte súbita (5). Anormalidades como aneurismas do ventrículo esquerdo (VE) e trombos intracardíacos (predispondo a êmbolos) são achados frequentes (29).

1.1.3. Escores prognósticos na doença de Chagas

Embora diversas estratificações de risco para pacientes com CCDC tenham sido propostas, o Escore de Rassi permanece como o mais utilizado (30). Entretanto, sua aplicabilidade contemporânea é questionável, uma vez que foi desenvolvido retrospectivamente a partir de uma coorte de 424 pacientes atendidos entre 1986 e 1991, refletindo um cenário terapêutico hoje ultrapassado. Na coorte original, o uso de medicamentos fundamentais no tratamento atual da insuficiência cardíaca, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e betabloqueadores (BB), era mínimo, e mesmo na última consulta, apenas 21,9% dos pacientes utilizavam IECA e 2,4% BB (30). A validação subsequente do escore também se baseou em uma população com baixa representatividade da terapia otimizada, e durante seu acompanhamento, a maioria dos óbitos foi de natureza súbita (57,1%) (30). Além disso, a exclusão de 22% da amostra original por dados incompletos e a ausência de critérios como biomarcadores ou avaliação da função ventricular comprometem a relevância do escore nos dias de hoje (30).

Em 2015, foi publicado um novo escore que se revelou um modelo interessante para estudar o risco de morte súbita na DC. Esse modelo utilizou variáveis como o intervalo QT, histórico de síncope, presença de extra-sístoles ventriculares e função do ventrículo esquerdo para prever o risco de morte súbita em pacientes com CCDC. Entretanto, na coorte de 373 pacientes analisada, o uso de inibidores da ECA (54,7%), BB (15,8%) e espironolactona (13,7%) permaneceu abaixo do recomendado e dispositivos como cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) foram raros (31). Essa subutilização de terapias modernas limita a validade externa do modelo.

Recentemente, um estudo utilizou os dados da coorte do Centro São Paulo – Minas Gerais para Tratamento da Doença de Chagas (SaMi-Trop) com o intuito de desenvolver um escore simplificado, especialmente para regiões endêmicas que não têm acesso a recursos cardiológicos além do ECG. Esse escore foi criado com base em informações clínicas, eletrocardiográficas e na dosagem do pró-peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP). Os cinco preditores independentes de mortalidade em 2 anos foram: idade avançada, classe funcional NYHA > I, frequência cardíaca ≥ 80 bpm, duração do QRS ≥ 120 ms e NT-proBNP elevado (32). É importante mencionar que esse estudo não considerou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% como critério de inclusão, algo que já foi associado a um pior prognóstico nessa população (33-35). Adicionalmente,

apenas 31% dos pacientes utilizavam inibidores da ECA, 18% espironolactona e 22% BB, refletindo subtratamento mesmo em estudos recentes (32).

1.1.4. Prognóstico da doença de Chagas

O prognóstico da CCDC depende de vários fatores e parecem resultar de múltiplos fatores ligados ao parasito, ao hospedeiro e à interação entre eles. Na fase crônica, estudos observacionais demonstram que pacientes com disfunção ventricular secundária à CCDC têm pior sobrevida comparados àqueles com outras etiologias de IC. Em um estudo prospectivo com 456 pacientes, os 68 (14,9%) casos de CCDC apresentaram sobrevida significativamente menor do que os demais (36). Além disso, apresentam mortalidade intra-hospitalar na CCDC chega a 30%, superando as taxas observadas em cardiomiopatia dilatada (10,3%) e isquêmica (8,1%) (37).

Agravando esse cenário, análises de coortes multicêntricas como PARADIGM-HF e ATMOSPHERE, que incluíram 2.552 pacientes latino-americanos, revelaram que os 195 indivíduos com CCDC e FEVE reduzida tiveram pior qualidade de vida, maior frequência de hospitalizações e mortalidade elevada em comparação a pacientes com cardiomiopatia não isquêmica ou isquêmica (38). Vários fatores fisiopatológicos podem explicar essa diferença, e alguns marcadores prognósticos já foram identificados como preditores independentes, entre eles a disfunção contrátil do VE (20, 39).

1.2. REMODELAMENTO REVERSO NA ICFER

O remodelamento cardíaco é o termo mais comum usado para descrever as alterações funcionais, estruturais, miocelulares e intersticiais que ocorrem em resposta à lesão miocárdica. Na ICFER, a progressão do remodelamento do VE – impulsionada pela ativação neuro-hormonal, estresse de parede elevado e sinalização inflamatória – está associada a maior risco de morbimortalidade (40).

Historicamente, acreditava-se que a disfunção contrátil e o remodelamento cardíaco eram irreversíveis. Contudo, evidências mais atuais demonstram que uma proporção significativa de pacientes com ICFER apresenta remodelamento reverso (RR), caracterizado por melhora na morfologia (redução de volumes ventriculares) e na função contrátil (aumento da FEVE) (40). Esse fenômeno pode ocorrer espontaneamente (ex.: recuperação de miocardite viral) ou induzido por

terapias que atenuam a injúria miocárdica, modulam vias neuro-hormonais ou corrigem sobrecargas hemodinâmicas (41).

O RR é definido como um processo dinâmico em que um VE dilatado e disfuncional retorna a uma configuração estrutural e funcional mais próxima da fisiologia normal. Isso envolve não apenas a redução do volume diastólico final do VE, mas também a regressão da fibrose miocárdica e a recuperação da contratilidade regional, resultando em melhora sintomática e prognóstica (41).

A evolução das terapias para ICFER revolucionou o seu manejo, permitindo não apenas o controle sintomático, mas também a modificação do curso natural da doença. Intervenções como inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), BB, antagonistas de receptores de mineralocorticoides e, mais recentemente, inibidores do transportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) podem reduzir a carga neuro-hormonal, corrigindo sobrecargas hemodinâmicas e mitigando a progressão da disfunção ventricular. Como resultado, o RR tornou-se um fenótipo cada vez mais frequente na prática clínica, associado a melhorias no prognóstico (42).

Ainda não há um consenso sobre a definição desta nova entidade, apresentando variações nos diferentes estudos, mas todos tem como critérios a melhora da FEVE, diminuição global dos diâmetros cardíacos e alterações celulares e moleculares (ex.: diminuição da fibrose, normalização de marcadores de estresse oxidativo) (42-45). Há um acordo entre os especialistas sobre realizar as duas medições com um intervalo mínimo de 3 a 6 meses e incluir os seguintes critérios: FEVE inicial < 40% com aumento da FEVE \geq 10% e FEVE final > 40% (46).

A definição de remodelamento reverso (RR) varia conforme as sociedades médicas e diretrizes, refletindo a complexidade do fenômeno:

- a) *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*:
Classifica como "IC com fração de ejeção preservada melhorada" pacientes que atingiram FEVE > 40% após documentação prévia de FEVE reduzida (< 40%). Essa categoria não requer normalização completa da função ventricular (47).
- b) *Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)*: Define "IC com FE levemente reduzida" como FEVE entre 40% e 50%, mas não especifica critérios para pacientes que recuperaram FEVE a partir de valores inferiores a 40% (48).
- c) *Outros Consensos*: Alguns pesquisadores propõem que o RR só seja reconhecido com FEVE > 50% após comprovação prévia de disfunção ventricular (49, 50).

Embora essas definições sejam distintas, todas reconhecem que o RR não equivale à cura da doença de base. Pacientes com RR apresentam melhora sintomática, redução de biomarcadores (ex.: NT-proBNP) e recuperação funcional comparados àqueles com FEVE persistentemente reduzida. No entanto, suas características clínicas e estruturais permanecem inferiores às de indivíduos saudáveis, indicando que o processo de RR não restaura integralmente a arquitetura miocárdica ou a reserva contrátil (51).

A recuperação espontânea da função ventricular do VE ocorre predominantemente quando o fator desencadeante da disfunção miocárdica é reversível. Condições como taquicardia persistente, cardiomiopatia de *Takotsubo* e hipertireoidismo apresentam taxas de recuperação da FEVE que variam de 60% a 100%, dependendo da precocidade do diagnóstico e intervenção (52). As segundas maiores taxas de recuperação da função ventricular foram associadas a cardiomiopatias dilatadas relacionadas a respostas imunes, tais como cardiomiopatia periparto, miocardite linfocítica aguda e síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Além disso, a interrupção de cardiotoxícos (ex.: etanol, antraciclinas, inibidores de tirosina quinase e anticorpos monoclonais) pode reverter a disfunção ventricular em até 40% dos casos (45).

Por outro lado, na ICFER de etiologia isquêmica, o RR é menos frequente devido à perda irreversível de cardiomiócitos. Contudo, em pacientes selecionados, como candidatos à revascularização miocárdica, jovens, com menos comorbidades e menores diâmetro diastólico do VE, a melhora da função ventricular é mais comum (53). Sendo assim, vamos ter uma grande diferença da prevalência do RR entre os estudos e isto está associado a variedade da população, ao tratamento empregado e aos critérios de definição (49). Entretanto, alguns fatores estão repetidamente associados à maior probabilidade de melhora da FEVE como sexo feminino, etiologias não isquêmicas, menor duração da ICFER e remodelamento menos severo inicialmente (51).

O tratamento medicamentoso empregado na IC com os inibidores da ECA, BRA, BB e mineralocorticoides são capazes de gerar o RR mostrado pela diminuição do volume e massa do VE e melhora da FEVE (41, 54-57). Estas alterações estão consistentemente associadas a melhores desfechos de morbidade e mortalidade, reforçando a importância da terapia combinada (41, 42). Novos agentes, como iSGLT2 e os inibidores da neprilisina/receptores da angiotensina (INRA), também demonstraram potencial para induzir RR, ampliando as opções terapêuticas (58, 59).

Na terapia de ressincronização cardíaca (TRC), as taxas de RR variam conforme a população. No estudo MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy*), 79% dos pacientes tiveram melhora parcial da FEVE (aumento de 36% a 50% em relação à linha de base, que era de 30%). mas apenas 7,3% foram classificados como "superrespondedores" (FEVE > 50%) (60). Em outras coortes menores, as taxas de "superrespondedores" variaram entre 12% e 17% (61, 62). A presença de "superrespondedores" à TRC sugere que, nesses pacientes, a dissincronia do VE foi a principal causa da disfunção ventricular.

O impacto clínico do RR é robusto: pacientes com recuperação da FEVE apresentam sobrevida em 5 anos de 80-90%, contra 65-75% naqueles com disfunção ventricular persistente (63-65). Além disso, a melhora da FEVE reduz independentemente o risco de mortalidade, hospitalizações e necessidade de transplante cardíaco (66, 67). Esses achados consolidam o RR como um marcador prognóstico central no manejo da ICFER, reforçando a importância da adesão terapêutica e monitorização ecocardiográfica regular.

1.3. REMODELAMENTO REVERSO E DOENÇA DE CHAGAS

Embora a CCDC tenha sido extensamente estudada, um número limitado de estudos avaliou o remodelamento do VE de forma quantitativa em acompanhamento de longo prazo (68, 69). Nesta doença, a gravidade do dano inicial no miocárdio influencia a velocidade com que ocorre a remodelação geométrica e mecânica do coração, sendo um preditor crítico de desfechos desfavoráveis (68). Além disso, sexo masculino e pressão arterial sistólica menor que 120 mmHg parecem ser preditores independentes de remodelação cardíaca e consequente piora de função ventricular em pacientes com CCDC (70).

Embora classes farmacológicas como inibidores da ECA, BRA, BB e antagonistas de mineralocorticoides tenham demonstrado induzir RR em populações gerais de IC (41, 54-57), é incomum termos trabalhos que avaliem o uso de medicações exclusivamente na população com CCDC. Na maioria dos estudos, pacientes com DC representam uma pequena parte das coortes de ICFER, limitando a generalização dos achados (71, 72).

Um estudo pioneiro avaliou a TRC em 45 pacientes com CCDC, IC grave (FEVE < 35% e diâmetro sistólico do VE (DSVE) > 55 mm), intervalo QRS > 120 ms e terapia farmacológica

otimizada. Após a TRC, observou-se redução do DSVE, melhora da classe funcional NYHA e aumento da sobrevida, sugerindo benefício do RR nessa população (73). Contudo, em uma série de casos de 2021, o uso de INRA em pacientes com CCDC resultou em melhora sintomática, mas sem alterações significativas nos parâmetros ecocardiográficos de RR (74).

Um estudo retrospectivo de 2022, com 159 pacientes com CCDC e acompanhamento médio de 40 meses, identificou o RR do VE (definido por aumento da FEVE e redução do DDVE) em 24,5% dos casos. Entretanto, essa remodelação não se correlacionou com redução de mortalidade ou complicações cardíacas. Neste estudo, os únicos preditores independentes de mortalidade foram choque cardiogênico e hiponatremia (sódio sérico < 135 mEq/L) (75). Diante disso, não há até o momento uma correlação clara entre o RR com uma melhora do prognóstico da CCDC e nem que fatores estariam associados a melhora da função do VE nesta população.

2. RACIONAL PARA O DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

A doença de Chagas permanece um relevante problema de saúde pública no Brasil, afetando aproximadamente 1,1 milhão de pessoas. Embora a maioria dos infectados permaneça assintomática, cerca de 30% desenvolvem complicações cardíacas, incluindo ICFER. Pacientes com CCDC apresentam pior prognóstico comparado a outras etiologias de ICFER, com taxas de mortalidade significativamente mais elevadas. Essa disparidade pode estar ligada ao remodelamento progressivo do VE, associado a arritmias ventriculares complexas e eventos tromboembólicos frequentes (38).

Embora o RR esteja consistentemente associado à redução de morbimortalidade em ICFER de etiologia não chagásica, seu impacto na CCDC é pouco explorado. A capacidade das terapias atuais em promover redução do diâmetro ventricular e melhora da FEVE pode identificar subgrupos de pacientes com CCDC que apresentam trajetória clínica modificável e melhor prognóstico a longo prazo. Este estudo busca preencher essa lacuna, investigando se o RR do VE está associado a desfechos favoráveis na população chagásica, o que poderia orientar estratégias terapêuticas personalizadas e otimizar o manejo dessa condição negligenciada.

3. HIPÓTESE

O RR do VE na CCDC com FEVE < 40% está associado a melhores desfechos clínicos.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar se o RR do VE está associado a melhor sobrevida livre de eventos (mortalidade total e transplante cardíaco) na CCDC com FEVE basal < 40%;

4.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

4.2.1. Identificar os fatores associados ao RR positivo (RRP);

4.2.2. Analisar os desfechos clínicos em pacientes com CCDC com remodelamento reverso mantido (RRM), não mantido (RRNM) e ausência de remodelamento reverso (RR negativo – RRN);

4.2.3. Desenvolver um escore preditor para RRP;

4.2.4. Desenvolver um escore preditor de sobrevida para pacientes com CCDC e FEVE < 40%;

5. METODOLOGIA

5.1. DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo retrospectivo, observacional e unicêntrico, realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HC/FMUSP). Foram analisados dados de prontuário eletrônico de pacientes com diagnóstico de CCDC que apresentavam FEVE < 40%.

O diagnóstico da CCDC exigiu sorologia positiva para *T. cruzi* por dois métodos distintos: imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação indireta (HAI) ou ensaio imunoenzimático (ELISA), conforme recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) (76). Além disso, os pacientes deveriam apresentar cardiopatia com disfunção ventricular associada a fenótipos típicos da CCDC (bradicardia, bloqueio de ramo direito e/ou bloqueio fascicular anterior direito) ou ausência de outra etiologia identificável.

Para avaliação do RR, foram incluídos pacientes com avaliação ecocardiográfica seriada, contendo pelo menos dois ecocardiogramas transtorácicos Doppler (ECOTT) com intervalo mínimo de 6 meses entre os exames. A classificação dos pacientes foi realizada conforme os seguintes critérios (Figura 1):

- a) Remodelamento Reverso Positivo (RRP): Pacientes com FEVE inicial $< 40\%$ no primeiro ECOTT e FEVE $\geq 40\%$ no segundo exame, ou um ganho absoluto da FEVE maior ou igual a 10 pontos percentuais, respeitando o intervalo mínimo de 6 meses entre os exames.
- b) Remodelamento Reverso Negativo (RRN): Pacientes com FEVE inicial $< 40\%$ que não atingiram FEVE $> 40\%$ ou um ganho absoluto da FEVE menor que 10 pontos percentuais no ECOTT de seguimento.

5.2. SELEÇÃO DOS PACIENTES

A casuística do nosso estudo incluiu todos os pacientes com sorologia positiva por dois métodos (IFI, HAI ou ELISA) para infecção pelo *Trypanosoma cruzi* associado ao diagnóstico de CCDC, que possuíam no mínimo dois ECOTTs do serviço, com intervalo mínimo de 6 meses entre os exames e que apresentavam FEVE do primeiro ECOTT $< 40\%$. Diante disto, foram selecionados todos os pacientes seguidos no InCor com as características descritas entre o período de janeiro de 2006 a setembro de 2021.

5.3. DESFECHOS

5.3.1. Desfecho primário: O desfecho primário foi composto por morte por todas as causas e transplante cardíaco, analisados de forma combinada.

5.3.2. Desfecho secundário: Mortalidade por todas as causas isolada, FEVE $\geq 40\%$ no segundo ECOTT, FEVE $\geq 40\%$ no terceiro ECOTT, ganho absoluto de FEVE ≥ 10 pontos percentuais entre o primeiro e o segundo ECOTT e ganho absoluto da FEVE ≥ 10 pontos percentuais entre o segundo e o terceiro ECOTT.

5.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

5.4.1. Idade igual ou maior de 18 anos no momento da inclusão;

5.4.2. Dois testes sorológicos (IFI, HAI ou ELISA) positivos por métodos diferentes para *T. cruzi*;

5.4.3. Diagnóstico de CCDC definido como: diagnóstico sorológico para doença de Chagas (DC) conforme item 5.4.2 associado a cardiopatia com disfunção ventricular (FEVE $< 40\%$) com fenótipos típicos de CCDC (bradicardia, bloqueio de ramo direito, bloqueio fascicular anterior direito) ou sem evidência de outra etiologia;

5.4.4. Possuir pelo menos 02 ECOTTs realizados no InCor-HC/FMUSP com período mínimo de 6 meses entre os exames.

5.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

5.5.1. Ausência da avaliação quantitativa da FEVE quantitativa nos ECOTTs;

5.5.2. Presença de doença valvar primária ou antecedente de procedimento cirúrgico de troca valvar;

5.5.3. Presença de miocardiopatia isquêmica de etiologia aterosclerótica definida como (77):

5.5.3.1. Paciente com história prévia de infarto agudo do miocárdio (IAM) secundário a doença aterosclerótica diagnosticada por cateterismo cardíaco;

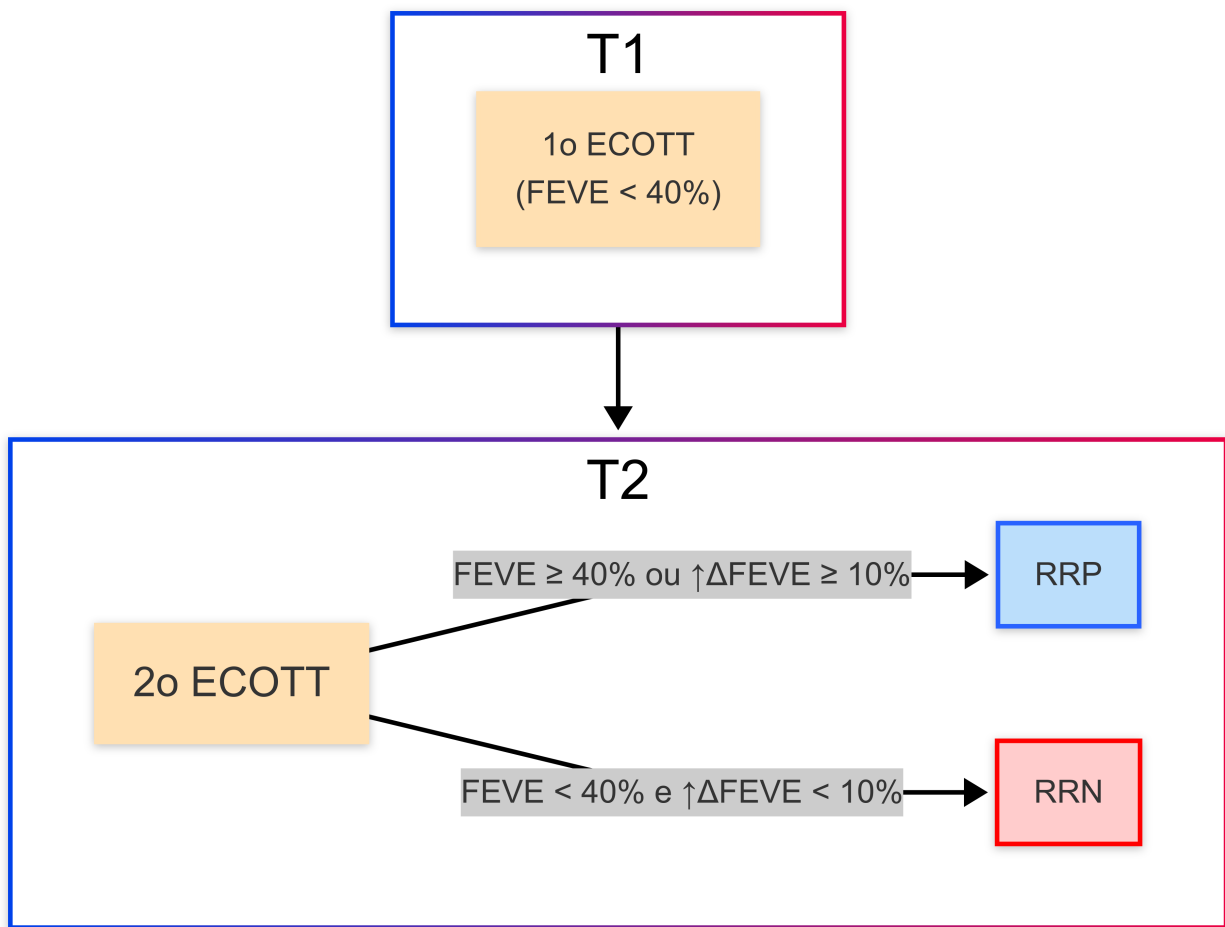
5.5.3.2. Paciente com histórico de revascularização miocárdica;

5.5.3.3. Paciente com estenose maior ou igual a 75% de artéria descendente anterior e/ou de tronco de coronária esquerda;

5.5.3.4. Paciente com estenose maior ou igual a 75% de dois ou mais vasos epicárdicos;

5.5.4. Presença de outra etiologia associada descrita no prontuário: hipertensiva ou congênita.

Figura 1 – Fluxograma da alocação dos pacientes no grupo RRP e RRN.



T1: momento 1; T2: momento 2; ECOTT: ecocardiograma transtorácico doppler, RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ΔFEVE : diferença absoluta entre a FEVE do segundo ECOTT e a FEVE o primeiro ECOTT.

5.6. COLETA DOS DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS, LABORATORIAIS E DE EXAMES DE IMAGEM

Dado o desenho retrospectivo do estudo, dados clínicos-epidemiológicos, laboratoriais e de exames de imagem foram coletados através do prontuário eletrônico do (Si3) presente na instituição (InCor – HC/FMUSP). Informações sobre mortalidade total e realização de transplante cardíaco foram verificadas através de dados fornecidos pela Secretaria de Saúde de São Paulo e também do prontuário do paciente. Foi optado pela coleta das seguintes variáveis:

5.6.1. Clínico-Epidemiológicas em 2 momentos: dados da consulta descrita no prontuário até 3 meses antes ou 3 meses após a realização do primeiro ECOTT que apresentava FEVE < 40% (momento 1) e dados da consulta descrita no prontuário até 3 meses antes ou 3 meses após a realização do segundo ECOTT (momento 2):

- 5.6.1.1. Idade (em anos);
- 5.6.1.2. Sexo;
- 5.6.1.3. Índice de Massa Corporal (IMC);
- 5.6.1.4. Tempo do Início dos Sintomas (em meses) – apenas no momento 1;
- 5.6.1.5. Classe Funcional de NYHA;
- 5.6.1.6. Frequência Cardíaca (FC);
- 5.6.1.7. Pressão Arterial Sistólica (PAS);
- 5.6.1.8. Pressão Arterial Diastólica (PAD);
- 5.6.1.9. Presença de comorbidades – apenas no momento 1 (T1): hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melitus (DM), dislipidemia (DLP), hipotireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou asma, hipotireoidismo, tabagismo, etilismo, arritmias atriais (flutter atrial, taquicardia atrial ou FA), IAM e acidente vascular cerebral (AVC) ou acidente isquêmico transitório (AIT);
- 5.6.1.10. Uso, tipo e dose das seguintes medicações: inibidor da ECA (IECA), BRA, INRA, beta-bloqueador (BB), antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM), diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos, hidralazina, nitrato, digoxina e amiodarona;
- 5.6.1.11. Uso da terapia tripla (IECA ou BRA ou INRA associado a BB e a ARM);

5.6.2. Exames Laboratoriais em 2 momentos: exames laboratoriais até 3 meses antes ou 3 meses após realização do primeiro ECOTT que apresentava FEVE < 40% (momento 1) e exames laboratoriais até 3 meses antes ou 3 meses após a realização do segundo ECOTT (momento 2):

- 5.6.2.1. Hemoglobina (g/dL);
- 5.6.2.2. Sódio sérico (mEq/L);
- 5.6.2.3. Potássio sérico (mEq/L);
- 5.6.2.4. Creatinina sérica (mg/dL), Ureia (mg/dL)
- 5.6.2.5. Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) por *Cockcroft & Gault* (ml/min);
- 5.6.2.6. Ácido Úrico (mg/dL)
- 5.6.2.7. *Brain natriuretic peptide* (BNP) (ng/mL)
- 5.6.2.8. Transaminase oxalacética (TGO) (U/L), Transaminase pirúvica (TGP) (U/L) e Bilirrubina Total (mg/dL)

5.6.3. Ecocardiograma transtorácico com Doppler: A avaliação de função ventricular foi realizada por meio de ECOTT realizados por ecocardiografistas experientes da mesma instituição de acordo com as técnicas preconizadas pelas diretrizes da especialidade (78). O primeiro exame realizado determinou o momento do início do seguimento (momento 1) e o segundo exame definiu o grupo que o paciente pertenceria para análise: RRP ou RRN (momento 2).

O cálculo da FEVE foi determinado pelo volume diastólico final (VDF) e pelo volume sistólico final (VSF) usando a seguinte forma: $FEVE = VDF - VDS/VDF$. Foi utilizado o método de Simpson sempre que houvesse alteração segmentar da contratilidade: a borda endocárdica do VE foi traçada de um modo contíguo de um lado do anel mitral para o outro lado, excluindo os músculos papilares e as trabeculações. Na ausência de alterações segmentares, utilizou-se o método de Teicholz. Todas as variáveis coletadas nos ECOTTs estão descritas abaixo:

- 5.6.3.1. Primeiro ECOTT: FEVE, DDVE, diâmetro sistólico do VE (DSVE), diâmetro do átrio esquerdo (DAE), disfunção de ventrículo do VD (ausente, leve, moderada, importante), pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP), grau de insuficiência tricúspide (IT), grau de insuficiência mitral (IM).

5.6.3.2. Segundo ECOTT: Tempo entre os exames (entre o segundo e o primeiro ECOTT), FEVE, DDVE, DSVE, DAE, disfunção de ventrículo do VD (ausente, leve, moderada, importante), PSAP, grau de IT, grau de IM.

5.6.3.3. Terceiro ECOTT: Tempo entre os exames (entre o terceiro e o segundo e entre o terceiro e o primeiro ECOTT), FEVE, DDVE, DSVE, DAE, disfunção de ventrículo do VD (ausente, leve, moderada, importante), PSAP, grau de IT, grau de IM.

5.6.4. Eletrocardiograma de 12 derivações (ECG): Presença de: bloqueio de ramo direito (BRD), bloqueio de ramo esquerdo (BRE), bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDASE), extrassístoles ventriculares (EEVV), extrassístoles supraventriculares (EESV), bloqueios atrioventriculares (BAV) – BAV de 1º grau, BAV de 2º grau, BAV total (BAVT) – e baixa voltagem do complexo QRS.

5.6.5. Holter de 24 horas:

5.6.5.1. Número de EEVV em 24 horas;

5.6.5.2. Porcentagem (%) de EEVV em 24 horas;

5.6.6. Uso dos seguintes dispositivos:

5.6.6.1. Terapia de ressincronização cardíaca (TRC);

5.6.6.2. Cardioversor desfibrilador implantável (CDI);

5.6.6.3. Marca-passo definitivo (MPD);

5.6.7. Data do Óbito ou Transplante Cardíaco;

5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A significância estatística foi estabelecida com um valor de $p < 0,05$, e todas as análises estatísticas foram executadas utilizando o software IBM SPSS versão 29.0 (IBM SPSS, IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

5.7.1. Comparação entre os grupos RRP e RRN e avaliação dos fatores associados aos RRP:

Os pacientes do grupo RRP foram comparados com os pacientes do grupo RRN quanto as variáveis clínico-epidemiológicas, laboratoriais, de imagem (ECOTT, ECG e Holter de 24 horas) e uso de dispositivos. A distribuição das variáveis numéricas foi avaliada pelo teste

de Kolmogorov-Smirnov, e os dados foram expressos como mediana e intervalos interquartis, comparados pelo teste U de Mann-Whitney devido à distribuição não paramétrica. Variáveis categóricas foram apresentadas como contagem absoluta e percentual, comparadas pelo teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher (quando >20% das células tiveram valor esperado <5). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Para identificar fatores associados ao RRP, foram utilizados modelos de regressão logística binária. Na análise multivariada, foram consideradas variáveis com significado prognóstico conhecido e aquelas com $p < 0,05$ na análise univariada, excluindo-se variáveis com colinearidade elevada ($VIF > 10$) ou correlação de Spearman $> 0,6$.

5.7.2. Avaliação dos fatores associados a mortalidade:

Para minimizar possíveis vieses de seleção e ajustar para diferenças nas características basais entre os grupos RRP e RRN, estes foram analisados após pareamento por escore de propensão (*propensity score matching - PSM*). O escore de propensão foi estimado por meio de regressão logística multivariada, considerando um conjunto abrangente de variáveis do *baseline* (momento 1): PAS, PAD, FC, classe funcional de NYHA, sexo, idade, todas as comorbidades (HAS, DM, DLP, arritmias atriais, etilismo, tabagismo, DPOC ou asma, AVC ou AIT, hipotireoidismo, IAM), FEVE basal, DDVE basal, todas uso de medicações em uso, TFG e uso de terapia tripla no baseline (79-82). A correspondência ideal foi realizada em uma proporção de 1:1, com uma margem de calibre de 0,2 vezes o desvio padrão do *logit* do escore.

Modelos de riscos proporcionais de Cox foram empregados para ajustar potenciais covariáveis e identificar preditores independentes do desfecho primário. As variáveis foram inicialmente consideradas estatisticamente significativas se apresentassem um valor de $p < 0,05$. Em seguida, análises bivariadas foram realizadas para identificar potenciais fatores de confusão. Variáveis com significado prognóstico conhecido e as que demonstraram valor de $p < 0,05$ após as análises uni e bivariadas, excluindo-se variáveis com colinearidade elevada ($VIF > 10$) ou correlação de Spearman $> 0,6$, foram então submetidas a análise multivariada utilizando o método "*Backward: Likelihood Ratio (LR)*" para estabelecer os preditores independentes do desfecho primário. Foram elaborados gráficos de sobrevida cumulativa (Kaplan-Meier) para

ilustrar as discrepâncias na sobrevida livre de eventos (mortalidade por todas as causas ou transplante cardíaco), com significância determinada pelo teste de Log-Rank ($p < 0,05$).

5.7.3. Características e Fatores Associados ao Remodelamento Reverso Positivo Mantido (RRM)

Os pacientes com terceiro ECOTT foram avaliados quanto à manutenção do RRP. Estes foram divididos em três grupos (Figura 2):

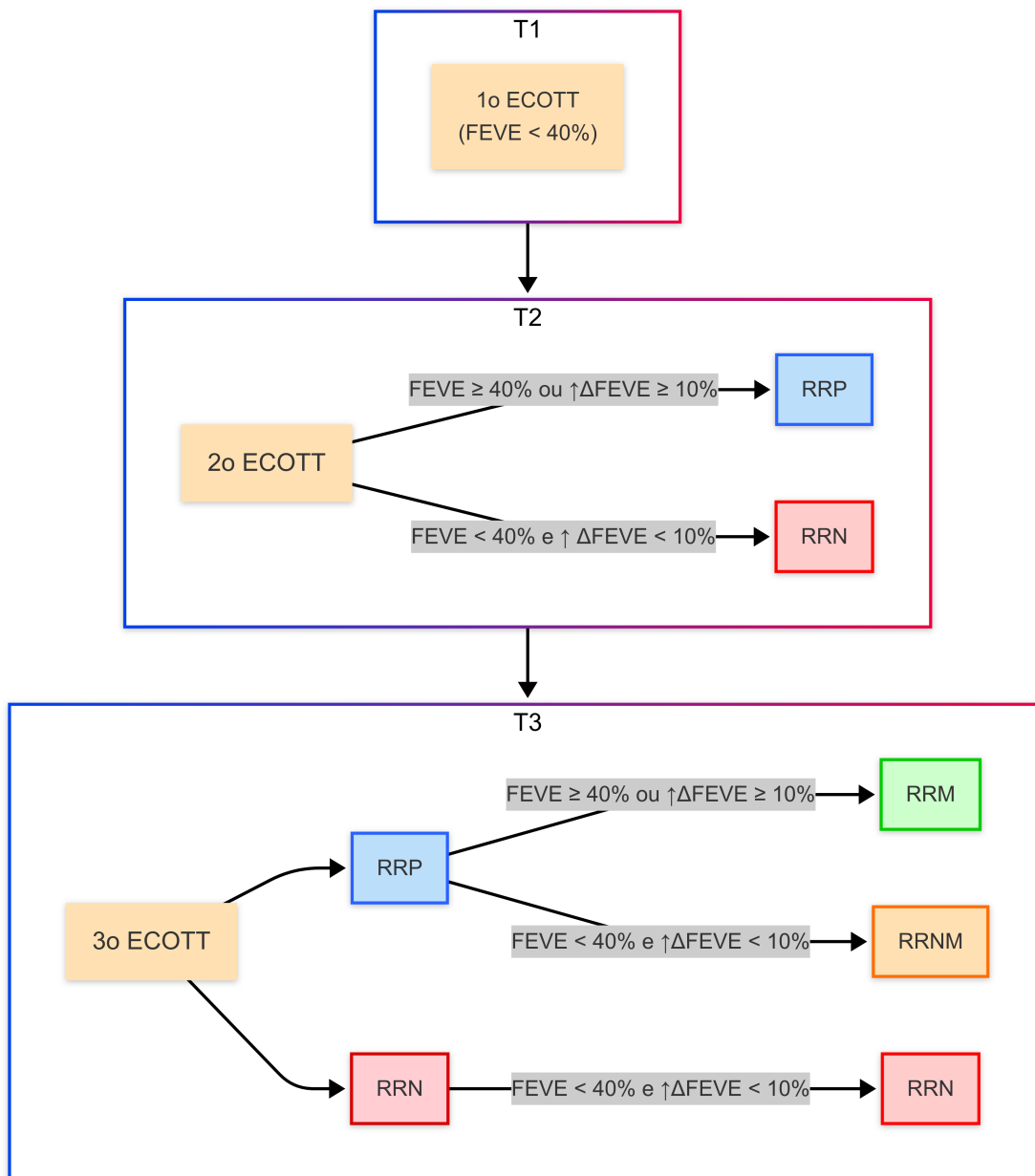
- a) Remodelamento Reverso Mantido (RRM): pacientes que apresentavam FEVE $\geq 40\%$ ou um ganho absoluto da FEVE ≥ 10 pontos percentuais segundo ECOTT, mantendo esses critérios no terceiro exame, com intervalo mínimo de 6 meses entre os ECOTTs.
- b) Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM): pacientes que apresentavam perda do RRP no terceiro ECOTT, definida como FEVE $< 40\%$ ou perda do ganho absoluto da FEVE maior ou igual a 10 pontos percentuais, respeitando o intervalo mínimo de 6 meses entre os exames.
- c) Remodelamento Reverso Negativo (RRN): pacientes que na avaliação inicial apresentavam FEVE $< 40\%$ e que, tanto no segundo como no terceiro ECOTT, não atingiram FEVE $\geq 40\%$ nem apresentaram ganho absoluto da FEVE ≥ 10 pontos percentuais, respeitando o intervalo mínimo de 6 meses entre os ECOTTs.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar o perfil de distribuição das variáveis numéricas. Estas variáveis foram expressas em mediana e intervalos interquartis e comparadas entre si pelo teste de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando testes de qui-quadrado ou razão de verossimilhança (quando mais de 20% das células tinham valor esperado menor que 5). Para identificar fatores associados ao RRM, foi realizada uma análise de regressão logística univariada binária, considerando RRM e RRNM como desfechos. Na análise multivariada, foram consideradas variáveis com significado prognóstico conhecido e variáveis demonstraram valor de $p < 0,05$ na análise univariada, excluindo-se variáveis com colinearidade elevada ($VIF > 10$) ou correlação de Spearman $> 0,6$.

5.7.5. Avaliação de sobrevida em pacientes com CCDC com RRM, RRNM e RRN:

O seguimento desde grupo foi estendido até dezembro de 2023. A sobrevida livre de eventos (mortalidade/transplante) foi comparada entre os três grupos por curvas de Kaplan-Meier, com significância determinada pelo teste de Log-Rank ($p < 0,05$). Modelos de riscos proporcionais de Cox foram empregados para ajustar potenciais covariáveis e identificar preditores independentes de mortalidade por todas as causas ou transplante cardíaco durante o acompanhamento de longo prazo. As variáveis foram inicialmente consideradas estatisticamente significativas se apresentassem um valor de $p < 0,05$ na análise univariada foram submetidas a análise multivariada de Cox utilizando o método "*Backward: Likelihood Ratio (LR)*" para estabelecer os preditores independentes do desfecho primário.

Figura 2 – Fluxograma da alocação dos pacientes no grupo RRM, RRNM e RRN



T1: momento 1; T2: momento 2; ECOTT: ecocardiograma transtorácico doppler, RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ΔFEVE: diferença entre a FEVE. RRM: remodelamento reverso mantido; RRNM: remodelamento reverso não mantido.

5.8. ARMAZENAMENTO, PROTEÇÃO E MONITORAMENTO DE DADOS DE ESTUDO

Para o plano gestão dos dados foi adotado a plataforma *Research Electronic Data Capture* (REDCap) para captura e armazenamento eletrônico de dados, condição fundamental para garantir a qualidade, segurança e o repositório de informações. Após a verificação da exatidão e integridade, os dados eletrônicos foram armazenados nos computadores do coordenador do projeto. Este sistema de informação permitiu, entre outras coisas, a auditoria de todo o processo de coleta de dados, manter o histórico de alterações nos dados coletados e um relatório completo de todas as ações de cada usuário. O pesquisador responsável pelo gerenciamento e auditoria dos dados representa um ponto fundamental para garantir a confiabilidade e segurança dos dados obtidos. Além disso, todos os arquivos do banco de dados foram protegidos por senha e apenas a equipe de estudo tem acesso aos computadores.

5.9. ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO

Este ensaio foi submetido e aprovado pelo Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e cadastrado na Plataforma Brasil (CAAE 54174421.0.0000.0068).

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e suas versões, Guia de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização e as resoluções brasileiras aplicáveis, Resolução 466/12.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DOS PACIENTES COM CCDC (MOMENTO 1)

Entre janeiro de 2006 e setembro de 2021, foram identificados 9.618 pacientes com diagnóstico sorológico de DC no Instituto do Coração do HC-FMUSP. Após exclusão de 8.345 indivíduos por critérios como FEVE $\geq 40\%$, exames ecocardiográficos insuficientes ou intervalo entre exames inferior a 6 meses, um total de 1273 pacientes preencheram os seguintes critérios: diagnóstico sorológico de DC, disfunção ventricular com FEVE $< 40\%$ e avaliação seriada com dois ou mais ECOTTs realizados no serviço.

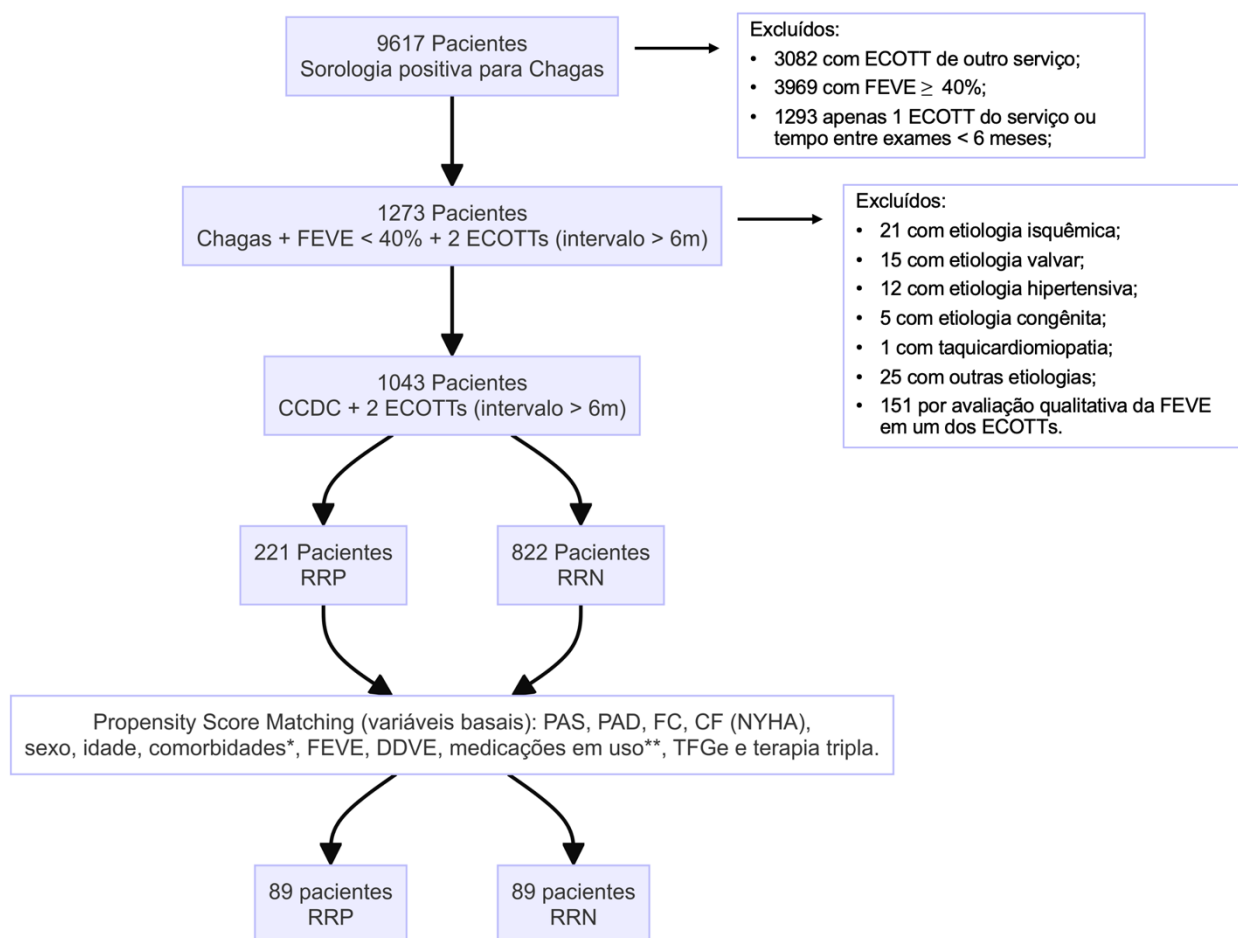
Deste total, foram excluídos (Figura 3):

- a) 21 pacientes por apresentarem etiologia isquêmica secundária à doença aterosclerótica;
- b) 15 por etiologia valvar associada ou histórico de cirurgia de troca valvar;
- c) 44 por apresentarem outras etiologias associadas;
- d) 151 por ausência de quantificação da FEVE no laudo ecocardiográfico.

Para a análise final, foram incluídos 1043 pacientes, dos quais 221 (21,2%) evoluíram com RRP e 822 (78,8%) com RRN. As características clínicas e laboratoriais basais da população, bem como as comparações entre os grupos RRP e RRN, estão listadas nas Tabelas 1, 2 e 3.

O grupo RRP apresentou maior proporção de mulheres (51,6% versus 41,4%; $p < 0,001$), idade mais avançada [59 anos (IQ 53 – 66) versus 56 anos (IQ 47 – 64); $p = 0,007$], maior prevalência de HAS (43,4% versus 35,8%; $p = 0,036$) e de arritmias atriais (41,2% versus 32,1%; $p = 0,012$), e uma menor prevalência de IAM prévio (4,3% versus 1,4%; $p = 0,041$). Além disso, os parâmetros hemodinâmicos basais também diferiram entre os grupos, com parâmetros mais elevados no grupo RRP: FC [70 bpm (IQ 60 – 80) versus 65 bpm (IQ 60 – 75); $p = 0,002$], PAS [120 mmHg (IQ 110 – 130) versus 110 mmHg (IQ 100 – 120); $p < 0,001$] e de PAD [80 mmHg (IQ 69 – 82) versus 70 mmHg (IQ 60 – 80); $p < 0,001$] mais altas (Tabela 1).

Figura 3 – Flowchart



ECOTT: ecocardiograma bidimensional com doppler; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; CCDC: cardiomiopatia chagásica; RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; CF: classe funcional; NYHA: *New York Heart Association*; DDVE diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; TFG: taxa de filtração glomerular estimada. *Hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus; dislipidemia; arritmias atriais, etilismo, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, hipotireoidismo, infarto agudo do miocárdio. **Inibidores da enzima conversora de angiotensina/ bloqueadores do receptor de angiotensina/ inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina, betabloqueador, espironolactona, furosemida, tiazídico, hidralazina, nitrato, digoxina e amiodarona.

No momento 1, embora os grupos RRP e RRN tenham apresentado medianas semelhantes de creatinina sérica, a análise estatística mostrou diferença significativa entre eles ($p = 0,041$). Em contrapartida, não houve diferença nos níveis de ureia ($p = 0,061$) ou na TFG ($p = 0,859$). No ECG, as prevalências de BRD e BRE foram semelhantes entre os grupos. Entretanto, o BDASE foi menos frequente no RRP (26,3% versus 36,5%; $p = 0,027$), assim como o BAV de 1º grau (11,3% versus 21,9%; $p = 0,003$). Já na análise do Holter de 24 horas, houve uma menor densidade de EEV no grupo RRP [1,6% (0,5 – 5,1) versus 3,2% (0,9 – 7,2); $p = 0,002$], sugerindo menor carga arritmica nesses pacientes (Tabela 2).

Tabela 1 – Características clínicas e comorbidades dos 1043 pacientes analisados para a ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo – Momento 1 (*baseline*)

Características Basais	N* total	Todos os pacientes	N* RRP	RRP	N* RRN	RRN	P
Idade (anos)	1043	57 (48 – 64)	221	59 (53 – 66)	822	56 (47 – 64)	<0,001
Sexo [M (%)]	1043	589 (56,5)	221	104 (48,4)	822	482 (58,6)	0,007
IMC (Kg/m ²)	832	24 (22 – 27)	174	24 (22 – 27)	658	24 (22 – 26)	0,083
Classe Funcional (NYHA) [n (%)]	545		111		434		0,650
I		184 (33,8)		37 (33,3)		147 (33,9)	
II		251 (46,1)		48 (43,2)		203 (46,8)	
III		94 (17,2)		21 (18,9)		73 (16,8)	
IV		16 (2,9)		5 (4,5)		11 (2,5)	
Tempo do Início dos sintomas (meses)	285	12 (4 – 36)	55	9 (3 – 36)	230	12 (4 – 36)	0,291
FC (bpm)	546	68 (60 – 76)	116	70 (60 – 80)	430	65 (60 – 75)	0,002
PAS (mmHg)	550	110 (100 – 120)	118	120 (110 – 130)	432	110 (100 – 120)	<0,001
PAD (mmHg)	550	70 (60 – 80)	118	80 (69 – 82)	432	70 (60 – 80)	<0,001
Comorbidades [n (%)]							
HAS	1043	390 (37,4)	221	96 (43,4)	822	294 (35,8)	0,036
Diabetes Mellitus	1043	170 (16,3)	221	41 (18,6)	822	129 (15,7)	0,307
Hipotireoidismo	1043	196 (18,8)	221	39 (17,6)	822	157 (19,1)	0,624
Dislipidemia	1043	212 (20,3)	221	49 (22,2)	822	163 (19,8)	0,442
DPOC/Asma	1043	26 (2,5)	221	9 (4,1)	822	17 (2,1)	0,090
Tabagismo	1043	221 (21,2)	221	46 (20,8)	822	175 (21,3)	0,878
Etilismo	1043	90 (8,6)	221	14 (6,3)	822	76 (9,2)	0,171
AVC/AIT	1033	222 (21,5)	220	48 (21,8)	813	174 (21,4)	0,894
IAM	1043	38 (3,6)	221	3 (1,4)	822	35 (4,3)	0,041
Arritmias Atriais (FA, Flutter atrial, TA)	1043	355 (34,0)	221	91 (41,2)	822	264 (32,1)	0,012

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (p25 – p75);

*N: número de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; M: masculino; IMC: índice de massa corporal; NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; AVC: acidente vascular cerebral, IAM: infarto agudo do miocárdio; FA: fibrilação atrial; TA: taquicardia atrial.

Tabela 2 – Exames laboratoriais, eletrocardiograma e Holter dos 1043 pacientes analisados para a ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo – Momento 1 (*baseline*)

	N* total	Todos os pacientes	N* RRP	RRP	N* RRN	RRN	P
Exames Laboratoriais							
Hemoglobina (g/dL)	944	14,2 (13,0 – 15,2)	195	14,2 (13,1 – 15,2)	749	14,2 (13,0 – 15,2)	0,572
Sódio (mEq/L)	915	140 (138 – 141)	188	140 (138 – 142)	727	140 (138 – 141)	0,122
Potássio (mEq/L)	919	4,5 (4,2 – 4,8)	188	4,5 (4,2 – 4,8)	731	4,5 (4,2 – 4,8)	0,438
TFGe (ml/min) [†]	923	71,1 (56,4 – 86,7)	186	72,0 (57,1 – 86,2)	737	71,0 (56,3 – 86,8)	0,859
Creatinina (mg/dL)	923	1,1 (0,9 – 1,3)	186	1,1 (0,9 – 1,3)	737	1,1 (0,9 – 1,3)	0,041
Ureia (mg/dL)	745	41 (33 – 51)	147	38 (31 – 48)	598	42 (33 – 52)	0,061
BNP (pg/mL)	221	472 (177 – 968)	46	489 (170 – 1136)	175	472 (181 – 951)	0,586
ECG	631		133		498		
BRD		249 (39,5)		47 (35,3)		202 (40,6)	0,274
BRE		69 (10,9)		13 (9,8)		56 (11,2)	0,629
BDAS		217 (34,4)		35 (26,3)		182 (36,5)	0,027
EEVV		190 (30,1)		37 (27,8)		153 (30,7)	0,517
EESV		40 (6,3)		8 (6,0)		32 (6,4)	0,863
Bloqueios AV		133 (21,1)		15 (11,3)		118 (23,7)	0,002
BAV 1º grau		123 (19,5)		14 (10,5)		109 (21,9)	0,003
BAV 2º grau		1 (0,2)		0 (0,0)		1 (0,2)	0,491
BAV 3º grau		10 (1,6)		1 (0,8)		0 (1,8)	0,347
Baixa voltagem do QRS		39 (6,2)		7 (5,3)		32 (6,4)	0,621
Holter de 24 horas	588		449		139		
Número de EEVV em 24 horas		2458 (655 – 5976)		1525 (465 – 5073)		2870 (741 – 6547)	0,002
Porcentagem (%) de EEVV em 24 horas		2,8 (0,8 – 6,6)		1,6 (0,5 – 5,1)		3,2 (0,9 – 7,2)	0,002

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartís (p25 – p75);

*N: número de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

[†] Calculado por CKD-EPI (ml/min)

RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; TGFe: taxa de filtração glomerular estimada; BNP: peptídeo natriurético cerebral; ECG: eletrocardiograma; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BDAS: bloqueio divisional anterossuperior; EEVV: extrassístoles ventriculares; EESV: extrassístoles supraventriculares; AV: atrioventricular; BAV: bloqueio atrioventricular.

Quanto ao tratamento medicamentoso no início do seguimento, ambos os grupos apresentaram taxas semelhantes de uso de IECA ou BRA, e nenhum paciente utilizava INRA. Contudo, o grupo RRP apresentou menor uso de BB (76,6% versus 87,0%; $p = 0,004$), espironolactona (38,5% versus 59,5%; $p < 0,001$) e terapia tripla combinada (IECA/BRA, BB e espironolactona) (30,9% versus 50,4%; $p < 0,001$) em comparação ao RRN. Esses achados indicam que, no início do acompanhamento, o tratamento neuro-hormonal era menos intensivo nos pacientes que posteriormente apresentaram RR (Tabela 3).

Tabela 3 – Medicamentos em uso dos 1043 pacientes analisados para a ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo – Momento 1 (*baseline*).

	N* total	Todos os pacientes	N* RRP	RRP	N* RRN	RRN	P
Tratamento							
Uso de IECA/BRA/INRA [n (%)]	577	512 (88,7)	123	107 (87,0)	454	405 (89,2)	0,491
Dose IECA/BRA (mg/dia)							
Enalapril	334	20 (10 – 40)	63	20 (10 – 40)	271	20 (10 – 40)	0,329
Captopril	44	75 (40 – 75)	7	75(50 –150)	37	50 (37 – 75)	0,530
Losartana	126	100 (75 – 100)	34	87 (50 –100)	92	100(50-100)	0,175
Uso de BB [n (%)]	578	490 (84,8)	124	95 (76,6)	454	395 (87,0)	0,004
Dose BB (mg/dia)							
Carvedilol	457	25 (12 – 50)	81	25 (12 – 50)	376	25 (12 – 50)	0,698
Tartarato de Metoprolol	11	100 (50 – 200)	5	200(125-200)	6	100(50-125)	0,118
Succinato de Metoprolol	4	75 (31 – 175)	1	25 (25 – 25)	3	100 (50 - *)	0,180
Atenolol	13	50 (25 – 75)	6	50 (25 – 100)	7	50 (25 – 50)	0,759
Uso de Espironolactona [n (%)]	576	317 (55,0)	122	47 (38,5)	454	270 (59,5)	<0,001
Dose de Espironolactona (mg/dia)		25 (25 – 25)		25 (25 – 25)		25 (25 – 25)	0,107
Uso de Furosemida [n (%)]	575	351 (61,0)	122	60 (49,2)	453	291 (64,2)	0,002
Dose de Furosemida (mg/dia)		40 (40 – 60)		40 (40 – 40)		40 (40 – 60)	0,889
Uso de Tiazídico [n (%)]	576	94 (19,3)	122	21 (17,2)	454	73 (16,1)	0,764
Dose de Tiazídico (mg/dia)		25 (25 – 25)		25 (25 – 25)		25 (25 – 25)	0,100
Uso de Hidralazina [n (%)]	576	38 (6,6)	122	5 (4,1)	454	33 (7,3)	0,210
Dose Hidralazina (mg/dia)		87 (75 – 150)		112 (62 –300)		87 (75 –150)	0,619
Uso de Nitrato [n (%)]	576	37 (6,4)	122	4 (3,3)	454	33 (7,3)	0,111
Dose Nitrato (mg/dia)		60 (40 – 80)		70 (20 – 120)		60 (40 – 80)	0,801
Uso de Digoxina [n (%)]	576	85 (14,8)	122	15 (12,3)	454	70 (15,4)	0,388
Dose Digoxina (mg/dia)		0,1 (0,1 – 0,3)		0,1 (0,1 – 0,3)		0,3 (0,1-0,3)	0,048
Uso de Amiodarona [n (%)]	576	131 (22,7)	122	17 (13,9)	454	114 (25,1)	0,009
Dose Amiodarona (mg/dia)		200 (200 –200)		200 (200 – 200)		200 (200 –200)	0,993
Uso de Terapia Tripla [#]	577	267 (46,3)	123	38 (30,9)	454	229 (50,4)	<0,001

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (p25 – p75);

*N: número de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

[#]Terapia Tripla: IECA/BRA, BB e Espironolactona

RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; INRA: inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina; BB: betabloqueador.

6.2. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DOS PACIENTES COM CCDC (MOMENTO 2)

As características clínicas, dados laboratoriais e informações sobre o tratamento foram reavaliados em um segundo momento. As variáveis comparativas entre os grupos estão listadas na Tabela 4 e 5.

Na avaliação seriada, o grupo RRP manteve uma mediana de idade mais elevada em relação ao grupo RRN [62 anos (IQ 55 – 69) versus 59 anos (IQ 50 – 67); $p < 0,001$]. Além disso, os grupos RRP e RRN apresentaram heterogeneidade em relação à CF de NYHA ($p < 0,001$), PAS ($p < 0,001$) e PAD ($p < 0,001$). Destaca-se uma menor prevalência de pacientes em CF III e IV no grupo RRP (CF III: 19,2% versus 24,6%; CF IV: 2,8% versus 7,6%), bem como valores mais altos de PAS [110 mmHg (IQ 100 – 125) versus 100 mmHg (IQ 90 – 118); $p < 0,001$] (Tabela 4).

Do ponto de vista laboratorial, o grupo RRN apresentou níveis de sódio mais baixos [139 mEq/L (IQ 137 – 141) versus 140 mEq/L (IQ 138 – 142); $p < 0,001$], além de valores mais elevados de ureia [47 mg/dL (IQ 36 – 63) versus 42 mg/dL (IQ 34 – 54); $p < 0,001$] e creatinina [1,2 mg/dL (IQ 1,0 – 1,5) versus 1,1 (IQ 1,0 – 1,3); $p = 0,002$] em comparação ao grupo RRP. No entanto, os grupos foram homogêneos em relação a TFG_e ($p = 0,156$). Os níveis de BNP também diferiram entre os grupos: no grupo RRP, a mediana foi de 144 pg/ml (IQ 67 – 320), enquanto no grupo RRN foi de 470 pg/mL (IQ 188–1204) ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Quanto ao tratamento da ICFER, os grupos apresentaram perfil terapêutico semelhante, exceto quanto ao uso e dose de furosemida, além da prescrição de nitratos. No grupo RRP, 87,8% faziam uso de inibidores da ECA, BRA ou INRA, 95,0% usavam algum BB, 61,7% estavam em tratamento com espironolactona e 53,4% seguiam a terapia tripla combinada. Já no grupo RRN, 86,7% utilizavam inibidores da ECA, BRA ou INRA, 95,7% usavam BB, 67,8% faziam uso de espironolactona e 58,9% seguiam a terapia tripla combinada. Em relação ao uso de dispositivos implantáveis, observou-se uma prevalência maior de TRC no grupo RRN (17,2% versus 9,5%; $p = 0,005$), enquanto o implante de MPD foi mais frequente no grupo RRP (33,0% versus 25,8%; $p = 0,032$) (Tabela 5).

Tabela 4 – Características clínicas e laboratoriais de 1043 pacientes no momento da alocação dos grupos para análise da ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo – Momento 2.

Características	N* total	Todos os pacientes	N* RRP	RRP	N* RRN	RRN	P
Idade (anos)	1043	60 (50 – 67)	221	62 (55 – 69)	822	59 (50 – 67)	<0,001
Classe Funcional (NYHA) [n (%)]	1020		214		806		<0,001
I		306 (30,0)		85 (39,7)		221 (27,4)	
II		408 (40,0)		82 (38,3)		326 (40,4)	
III		239 (23,4)		41 (19,2)		198 (24,6)	
IV		67 (6,6)		6 (2,8)		61 (7,6)	
Frequência Cardíaca (bpm)	1043	64 (60 – 72)	221	64 (60 – 70)	822	64 (60 – 70)	0,220
PAS (mmHg)	1043	100 (90 – 120)	221	110 (100-125)	822	100 (90 – 118)	<0,001
PAD (mmHg)	1043	70 (60 – 80)	221	70 (60 – 80)	822	70 (60 – 80)	<0,001
Exames Laboratoriais:							
Hemoglobina (g/dL)	1033	13,7 (12,5-14,9)	217	13,8(12,7- 14,9)	816	13,7(12,4- 14,9)	0,509
Sódio (mEq/L)	1030	139 (137 – 141)	216	140 (138 – 142)	814	139 (137 – 141)	<0,001
Potássio (mEq/L)	1030	4,5 (4,2 – 4,8)	216	4,5 (4,2 – 4,8)	814	4,5 (4,2 – 4,8)	0,349
TGFe (ml/min) ⁺	1033	63,7 (48,1-79,5)	216	66,4 (52,3-79,7)	817	63,2 (46,9-79,4)	0,156
Creatinina (mg/dL)	1033	1,2 (1,0 – 1,47)	216	1,1 (1,0 – 1,3)	817	1,2 (1,0 – 1,5)	0,002
Ureia (mg/dL)	1024	46 (35 – 61)	214	42 (34 – 54)	810	47 (36 – 63)	<0,001
TGO (U/L)	869	26 (21 – 34)	178	24 (21 – 31)	691	27 (22 – 35)	<0,001
TGP (U/L)	647	40 (35 – 52)	132	39 (34 – 53)	515	40 (35 – 51)	0,493
Bilirrubina Total (mg/dL)	365	0,8 (0,5 – 1,2)	61	0,7 (0,5 – 0,9)	304	0,9 (0,5 – 1,4)	<0,001
Ácido Úrico (mg/dL)	618	6,0 (4,8 – 7,6)	127	5,8 (4,3 – 7,0)	491	6,1 (4,9 – 7,8)	0,005
BNP (pg/mL)	647	374 (148 – 374)	121	144 (67 – 320)	526	470 (188 – 1204)	<0,001

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

*N: número de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

⁺ Calculado pela fórmula de CKD-EPI (ml/min)

RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TGFe: taxa de filtração glomerular estimada; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

Quanto ao tratamento da ICFER, os grupos apresentaram perfil terapêutico semelhante, exceto quanto ao uso e dose de furosemda, além da prescrição de nitratos. No grupo RRP, 87,8% faziam uso de inibidores da ECA, BRA ou INRA, 95,0% usavam algum BB, 61,7% estavam em tratamento com espironolactona e 53,4% seguiam a terapia tripla combinada. Já no grupo RRN, 86,7% utilizavam inibidores da ECA, BRA ou INRA, 95,7% usavam BB, 67,8% faziam uso de espironolactona e 58,9% seguiam a terapia tripla combinada. Em relação ao uso de dispositivos implantáveis, observou-se uma prevalência maior de TRC no grupo RRN (17,2% versus 9,5%; $p = 0,005$), enquanto o implante de MPD foi mais frequente no grupo RRP (33,0% versus 25,8%; $p = 0,032$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Tratamento dos 1043 pacientes no momento da alocação dos grupos para análise da ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo – Momento 2.

	N* total	Todos os pacientes	N* RRP	RRP	N* RRN	RRN	P
Tratamento							
Uso de IECA/BRA/INRA [n (%)]	1039	903 (86,9)	221	194 (87,8)	818	709 (86,7)	0,665
Dose IECA/BRA/INRA (mg/dia)							
Enalapril	592	20 (10 – 40)	124	20 (10 – 40)	468	20 (10 – 40)	0,171
Captopril	35	75 (50 – 150)	6	112 (65 – 150)	29	75 (50 – 150)	0,287
Losartana	269	100 (50 – 100)	63	100 (50 – 100)	206	75 (50 – 100)	0,455
Sacubitril-Valsartana	2	100 (100 – 100)	-	-	2	100 (100-100)	-
Uso de BB [n (%)]	1041	995 (95,6)	221	210 (95,0)	820	785 (95,7)	0,649
Dose BB (mg/dia)							
Carvedilol	968	50 (25 – 50)	202	50 (25 – 50)	766	50 (25 – 50)	0,671
Tartarato de Metoprolol	18	200 (87 – 200)	7	200 (200 – 200)	11	200 (50 – 200)	0,079
Succinato de Metoprolol	8	100 (50 – 100)	2	75 (50 – *)	6	100 (50 – 125)	0,584
Uso de Espironolactona [n (%)]	1040	691 (66,4)	220	135 (61,4)	820	556 (67,8)	0,072
Dose de Espironolactona (mg/dia)		25 (25 – 25)		25 (25 – 25)		25 (25 – 25)	0,125
Uso de Furosemida [n (%)]	1041	758 (72,8)	221	140 (63,3)	820	618 (75,4)	<0,001
Dose de Furosemida (mg/dia)		40,0 (40 – 80)		40 (40 – 80)		40 (40 – 80)	0,044
Uso de Tiazídico [n (%)]	1041	193 (18,5)	221	47 (21,3)	820	146 (17,8)	0,240
Dose de Tiazídico (mg/dia)		25 (25 – 25)		25 (25 – 25)		25 (25 – 25)	0,149
Uso de Hidralazina [n (%)]	1040	210 (20,2)	221	36 (16,3)	819	174 (21,2)	0,103
Dose Hidralazina (mg/dia)		75 (75 – 150)		100 (75 – 200)		75 (75 – 150)	0,452
Uso de Nitrato [n (%)]	1039	164 (15,8)	220	25 (11,4)	819	139 (17,0)	0,043
Dose Nitrato (mg/dia)		80 (40 – 120)		80 (50 – 120)		60 (40 – 120)	0,671
Uso de Digoxina [n (%)]	1040	212 (20,4)	220	40 (18,2)	820	172 (21,0)	0,361
Dose Digoxina (mg/dia)		0,1 (0,1 – 0,3)		0,1 (0,1 – 0,1)		0,1 (0,1 – 0,3)	0,743
Uso de Amiodarona [n (%)]	1040	337 (32,4)	221	60 (27,1)	820	277 (33,8)	0,061
Dose Amiodarona (mg/dia)		200 (200 – 400)		200(200-400)		200(200-400)	0,622
Uso de Terapia Tripla [#]	1040	600 (57,7)	221	118 (53,4)	819	482 (58,9)	0,145
Uso de ressincronizador cardíaco [n (%)]	1043	162 (15,5)	221	21 (9,5)	822	141 (17,2)	0,005
Uso de marcapasso definitivo [n (%)]	1043	285 (27,3)	221	73 (33,0)	822	212 (25,8)	0,032
Uso de CDI [n (%)]	1043	204 (19,4)	221	34 (15,4)	822	170 (20,7)	0,078

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

*N: número de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

[#] Terapia Tripla: IECA/BRA, BB e Espironolactona

RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; INRA: inibidores da neprililina e dos receptores da angiotensina; BB: betabloqueador; CDI: cardiodesfibrilador implantável

6.3. COMPARAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS DO PRIMEIRO E SEGUNDO ECOTT

Ao comparar as medidas basais do primeiro ECOTT (Tabela 6), observou-se que os pacientes do grupo RRP apresentaram FEVE significativamente mais elevada [30%, (IQ 26 – 35) versus 29%, (IQ 25 – 34); $p < 0,001$], menores DDVE [(60 mm (IQ 55 – 64) versus 64 mm, (IQ 60 – 70); $p < 0,001$], DSVE [(50 mm (IQ 45 – 54) versus 55 mm (IQ 50 – 61); $p < 0,001$] e DAE ($p < 0,001$), menor prevalência de IM moderada a importante e valores mais baixos de PSAP ($p < 0,001$).

Na análise do segundo ECOTT durante o seguimento, os pacientes do grupo RRP apresentaram redução significativa nos diâmetros do VE, com diminuição absoluta de -1,0 mm (IQ -5 a +2) no diâmetro diastólico ($p < 0,001$) e de -4 mm (IQ -9 a 0) no diâmetro sistólico ($p < 0,001$). Além disso, observou-se um aumento absoluto da FEVE nesse grupo [+10,0% (IQ +5,0 a +16,0)], em contraste com a estabilidade no grupo RRN [0,0% (IQ -4,0 a +2,0); $p < 0,001$]. Outros achados relevantes incluem menor prevalência de disfunção do VD (25,5% versus 52,5%; $p < 0,001$), de IM moderada a importante (33,2% versus 61,4%; $p < 0,001$) e de IT moderada a importante (21,9% versus 37,9%; $p < 0,001$) no grupo RRP. Também foram observados valores absolutos mais baixos da PSAP nesse grupo [31 mmHg (IQ 28–40,8) vs. 40 mmHg (IQ 32–50); $p < 0,001$] (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação entre o primeiro e segundo ecocardiograma transtorácicos durante o seguimento.

	N* Total	Todos os pacientes	N* RRP	RRP	N* RRN	RRN	P
Primeiro ECOTT							
FEVE (%)	1043	30 (25 – 35)	221	30 (26 – 35)	822	29 (25 – 34)	<0,001
DDVE (mm)	1041	63 (59 – 68)	220	60 (55 – 64)	821	64 (60 – 70)	<0,001
DSVE (mm)	1023	54 (49 – 60)	216	50 (45 – 54)	807	55 (50 – 61)	<0,001
DAE (mm)	1030	44 (40 – 48)	218	43 (39 – 48)	812	44,5 (41 – 49)	0,004
Disfunção VD [n (%)]	1035		219		816		0,553
Ausente		515 (49,8)		106 (48,4)		409 (50,1)	
Leve		224 (21,6)		54 (24,7)		170 (20,8)	
Moderada		188 (18,2)		40 (18,3)		148 (18,1)	
Grave		108 (10,4)		19 (8,7)		89 (10,9)	
IM moderada ou importante [n (%)]	996	478 (48,0)	209	79 (37,8)	787	399 (50,7)	<0,001
IT moderada ou importante [n (%)]	873	245 (28,1)	187	56 (29,9)	686	189 (27,6)	0,518
PSAP (mmHg)	607	38 (31 – 48)	130	35,5 (31 – 43,3)	477	40 (30,5 – 48,5)	0,022
Segundo ECOTT							
Tempo entre a realização do 1º e do 2º ECO (anos)	1043	2,4 (1,3 – 3,8)	221	2,3 (1,3-3,8)	822	2,4 (1,3-3,8)	0,606
FEVE (%)	1043	30 (25 – 35)	221	40 (39 – 47)	822	27 (23 – 31)	<0,001
Δ FEVE (%)	1043	0 (-3 – 5)	221	10 (5 - 16)	822	0 (-4 – 2)	<0,001
DDVE (mm)	1027	64 (59 – 70)	219	58 (53 – 62)	808	66 (61 – 71)	<0,001
Δ DDVE (mm)	1025	1 (-2 – 4)	218	-1 (-5 – 2)	807	1 (-1 – 4)	<0,001
DSVE (mm)	1014	54 (48 – 61)	218	45 (40 – 50)	796	57 (51 – 63)	<0,001
Δ DSVE (mm)	994	1 (-3 – 4)	213	-4 (-9 – 0)	781	2 (-1 – 5)	<0,001
DAE (mm)	1026	45 (41 – 51)	219	42 (38 – 47)	807	46 (42 – 51)	<0,001
Disfunção VD [n (%)]	1037		220		817		<0,001
Ausente		552 (53,2)		164 (74,5)		388 (47,5)	
Leve		252 (24,3)		39 (17,7)		213 (26,1)	
Moderada		148 (14,3)		13 (5,9)		135 (16,5)	
Grave		85 (8,2)		4 (1,8)		81 (9,9)	
IM moderada ou importante [n (%)]	1006	560 (55,7)	205	68 (33,2)	801	492 (61,4)	<0,001
IT moderada ou importante [n (%)]	958	332 (34,7)	192	42 (21,9)	766	290 (37,9)	<0,001
PSAP (mmHg)	683	38 (30 – 48)	89	31 (28 – 41)	551	40 (32 – 50)	<0,001

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

*N: número de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; ECOTT: ecocardiograma bidimensional doppler; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; IM: insuficiência mitral; IT: insuficiência tricúspide; PSAP:

pressão sistólica de artéria pulmonar; Δ FEVE: diferença entre valor da FEVE do 2º e do 1º ECO; Δ DDVE: diferença entre valor do DDVE do 2º e do 1º ECO; Δ DSVE: diferença entre valor do DSVE do 2º e do 1º ECO.

6.4. COMPARAÇÃO ENTRE AS POPULAÇÕES COM RRP E RRN APÓS O ESCORE DE PROPENSÃO

Após a realização do *PSM*, um total de 89 pacientes com RRP e 89 pacientes com RRN foram incluídos para análise do desfecho primário (Figura 3). As características clínicas, laboratoriais e terapêuticas desses pacientes estão descritas nas Tabelas 7 a 14.

No momento basal (momento 1), a coorte total ($n = 178$) apresentou mediana de idade de 60,0 (IQ 52,0 – 67,0) anos e predominância do sexo masculino (55,1%). Cerca de 22,4% apresentavam CF III e IV da NYHA. As comorbidades mais frequentes foram a HAS (42,1%) e arritmias atriais (37,1%). O BRD foi encontrado em 34,7% dos ECGs. Em relação ao tratamento medicamentoso, 86,5% dos pacientes faziam uso de IECA ou BRA, 79,2% usavam BB, 44,9% estavam em uso de espironolactona e apenas 35,4% recebiam terapia tripla. Após o *PSM*, os grupos RRP e RRN mostraram-se homogêneos quanto às características clínicas e laboratoriais no baseline (Tabelas 7, 8 e 9).

Tabela 7 – Características clínicas e comorbidades dos 1043 pacientes analisados para a ocorrência de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo) após *Propensity Score Matching* – Momento 1 (*baseline*).

Características Basais	N* total	Todos os pacientes	N* RRP	RRP	N* RRN	RRN	P
Idade (anos)	178	60,0 (52,0 – 67,0)	89	61,0 (54,0 – 68,0)	89	58,0 (49,5 – 65,5)	0,140
Sexo [M (%)]	178	98 (55,1)	89	47 (52,8)	89	51 (57,3)	0,547
IMC (Kg/m ²)	145	25 (23 – 28)	71	25 (23 – 29)	74	25 (23 – 28)	0,282
Classe Funcional (NYHA) [n (%)]	178		89		89		0,997
I		61 (34,3)		30 (33,7)		31 (34,8)	
II		77 (43,3)		39 (43,8)		38 (42,7)	
III		33 (18,5)		16 (18,0)		17 (19,1)	
IV		7 (3,9)		4 (4,5)		3 (3,4)	
Tempo do Início dos sintomas (meses)	81	12 (3 – 42)	43	9 (3 – 36)	38	12 (3 – 48)	0,515
FC (bpm)	178	70 (60 – 80)	89	70 (60 – 80)	89	70 (64 – 78)	0,887
PAS (mmHg)	178	120,0 (100,0 – 130,0)	89	120 (110 – 130)	89	120 (100 – 130)	0,426
PAD (mmHg)	178	80,0 (60,0 – 80,0)	89	75 (67 – 87)	89	80 (60 – 80)	0,441
Comorbidades [n (%)]	178		89		89		
HAS		75 (42,1)		39 (43,8)		36 (40,4)	0,649
Diabetes Mellitus		33 (18,5)		18 (20,2)		15 (16,9)	0,563
Hipotireoidismo		26 (14,6)		16 (18,0)		10 (11,2)	0,203
Dislipidemia		42 (23,6)		22 (24,7)		20 (22,5)	0,724
DPOC/Asma		6 (3,4)		5 (5,6)		1 (1,1)	0,211
Tabagismo		54 (30,3)		25 (28,1)		29 (32,6)	0,514
Etilismo		22 (12,4)		10 (11,2)		12 (13,5)	0,649
AVC/AIT		24 (13,5)		11 (12,4)		13 (14,6)	0,661
IAM		2 (1,1)		1 (1,1)		1 (1,1)	1,000
Taquiarritmias Atriais (FA, Flutter atrial, TA)		66 (37,1)		38 (42,7)		28 (31,5)	0,121

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75). *N: número total de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos. RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; M: masculino; FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; NYHA: New York Heart Assotion; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; IAM: infarto agudo do miocárdio; FA: fibrilação atrial; TA: taquicardia atrial;

Tabela 8 – Exames complementares dos 178 pacientes analisados para a ocorrência de Remodelamento Reverso Positivo (RRP) após *Propensity Score Matching* – Momento 1 (*baseline*)

	N* total	Todos os pacientes	N* RRP	RRP	N* RRN	RRN	P
Exame							
Hemoglobina (g/dL)	177	14,1(13,0 – 15,2)	88	14,2(13,0 – 15,3)	89	14,1(12,8 – 15,0)	0,237
Sódio (mEq/L)	173	139 (138 – 141)	87	140 (138 – 142)	86	139 (138 – 141)	0,503
Potássio (mEq/L)	173	4,4 (4,2 – 4,8)	87	4,4 (4,1 – 4,8)	86	4,4 (4,2 – 4,7)	0,536
TFGe (ml/min) ⁺	178	69,4 (53,8 – 84,7)	89	69,4 (52,8-85,4)	89	69,4 (56,3-84,3)	0,588
Creatinina (mg/dL)	178	1,1 (0,94 – 1,33)	89	1,1 (0,9 – 1,4)	89	1,1 (0,9 – 1,3)	0,988
Ureia (mg/dL)	143	43,0 (32,0- 53,0)	73	43,0 (32,0-52,5)	70	42,5 (32,0-53,0)	0,961
BNP (pg/mL)	49	368 (165 – 99)	27	541 (179 – 1638)	22	226 (148 – 659)	0,059
ECG							
	121		58		63		
BRD		42 (34,7)		18 (31,0)		24 (38,1)	0,415
BRE		14 (11,6)		6 (10,3)		8 (12,7)	0,686
BDAS		32 (26,4)		13 (22,4)		19 (30,2)	0,335
EEVV		34 (28,1)		19 (32,8)		15 (23,8)	0,274
Bloqueios AV		18 (14,9)		6 (10,3)		12 (19,0)	0,179
BAV 1G		14 (11,6)		5 (8,6)		9 (14,3)	0,330
Baixa voltagem do QRS		3 (2,5)		2 (3,4)		1 (1,6)	0,607
Holter de 24 horas							
	104		57		47		
EEVV em 24 horas (N)		2364 (606 – 5772)		1525 (491 – 5342)		3583 (701 – 6161)	0,167
EEVV em 24 horas (%)		3,0 (0,7 – 6,2)		1,9 (0,5 – 6,0)		4,0 (0,8 – 6,3)	0,167

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75). *N: número total de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos; ⁺Calculado pela fórmula de CKD-EPI (ml/min); RRN: remodelamento reverso negativo; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; BNP: peptídeo natriurético cerebral; ECG: eletrocardiograma; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BDAS: bloqueio divisional anterossuperior; EEVV: extrassístoles ventriculares; AV: atrioventricular; BAV: bloqueio atrioventricular.

Tabela 9 – Medicamentos em uso dos 178 pacientes analisados para a ocorrência de Remodelamento Reverso Ventricular Esquerdo após *Propensity Score Matching* – Momento 1 (*baseline*)

	N* total	Todos os pacientes	N* RRP	RRP	N* RRN	RRN	P
Tratamento							
Uso de IECA/BRA [n(%)]	178	154 (86,5)	89	77 (86,5)	89	77 (86,5)	1,000
Dose IECA/BRA (mg/dia)							
Enalapril	101	20 (10 – 40)	50	20 (10 – 40)	51	20 (10 – 40)	0,438
Captopril	13	50 (45 – 75)	6	75 (50 – 150)	7	50 (37 – 75)	0,073
Losartana	38	100 (50 – 100)	20	100 (50-100)	18	100 (50-100)	0,874
Uso de BB [n(%)]	178	141 (79,2)	89	69 (77,5)	89	72 (80,9)	0,579
Dose BB (mg/dia)							
Carvedilol	129	25 (13 – 50)	61	25 (13 – 50)	68	25 (13 – 50)	0,965
Tartarato de Metoprolol	1	200 (200 – 200)	1	200 (200 – 200)	0	-	-
Succinato de Metoprolol	1	25 (25 – 25)	1	25 (25 – 25)	0	-	-
Atenolol	4	50 (25 – 88)	5	50 (25 – 75)	3	50 (25 - *)	0,786
Uso de Espironolactona [n (%)]	178	80 (44,9)	89	38 (42,7)	89	42 (47,2)	0,547
Dose de Espironolactona (mg/dia)	80	25 (25 – 25)	38	25 (25 – 25)	42	25 (25 – 25)	0,257
Uso de Furosemida [n (%)]	178	100 (56,2)	89	51 (57,3)	89	49 (55,1)	0,763
Dose de Furosemida (mg/dia)	100	40 (40 – 40)	51	40 (40 – 70)	49	40 (40 – 40)	0,139
Uso de Tiazídico [n (%)]	178	31 (17,4)	89	16 (18,0)	89	15 (16,9)	0,843
Dose de Tiazídico (mg/dia)	31	25 (25 – 25)	16	25 (25 – 25)	15	25 (25 – 25)	0,599
Uso de Hidralazina [n (%)]	178	12 (6,7)	89	4 (4,5)	89	8 (9,0)	0,232
Dose Hidralazina (mg/dia)	12	75 (75 – 150)	4	75 (50 – 225)	8	112 (75-150)	0,724
Uso de Nitrato [n(%)]	178	9 (5,1)	89	3 (3,4)	89	6 (6,7)	0,496
Dose Nitrato (mg/dia)	9	40 (30 – 80)	3	20 (20 - *)	6	50 (40 – 80)	0,548
Uso de Digoxina [n(%)]	178	21 (11,8)	89	12 (13,5)	89	9 (10,1)	0,486
Dose Digoxina (mg/dia)	21	0,1 (0,1 – 0,2)	12	0,1(0,1 – 0,2)	9	0,1(0,1 – 0,2)	0,554
Uso de Amiodarona [n(%)]	178	21 (11,8)	89	8 (9,0)	89	13 (14,6)	0,245
Dose Amiodarona (mg/dia)	21	200 (200 – 200)	8	200 (200 – 200)	13	200,0 (200 – 350)	0,500
Uso de Terapia Tripla [#]	178	63 (35,4)	89	31 (34,8)	89	32 (36,0)	0,875

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

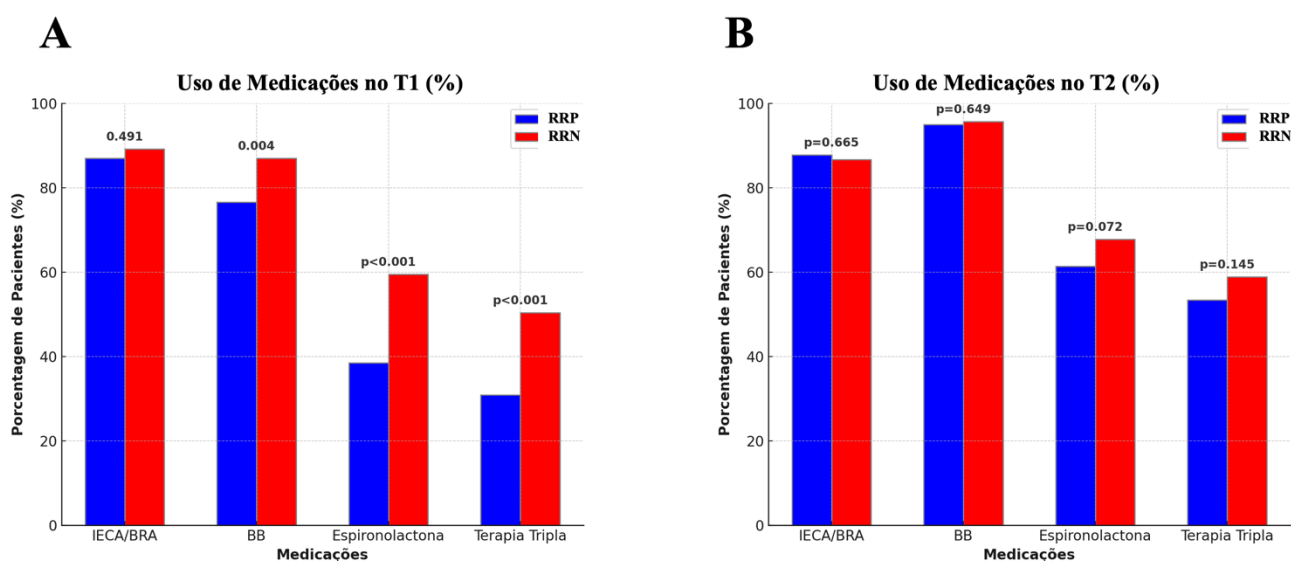
*N: número total de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

[#] Terapia Tripla: IECA/BRA, BB e Espironolactona

RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; INRA: inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina; BB: betabloqueador.

No segundo momento, encontramos algumas diferenças entre os grupos RRP e RRN (Tabela 10 e 11). A FC foi menor no grupo RRP em relação ao grupo RRN ($p = 0,019$), além de níveis significativamente mais baixos de TGO ($p < 0,001$), e BNP ($p = 0,003$). O tratamento da ICFER no momento 2 foi semelhante entre os grupos (Figura 4).

Figura 4 – Uso de medicamentos nos grupos RRP e RRN no *baseline* (T1) e no seguimento (T2).



A figura ilustra a porcentagem de pacientes por grupo utilizando diversos medicamentos para insuficiência cardíaca no *baseline* (T1) e no seguimento (T2). (A) O grupo com remodelamento reverso positivo (RRP) teve uso significativamente menor de betabloqueadores (BB) ($p = 0,004$), espironolactona ($p < 0,001$) e terapia tripla (iECA/BRA, BB e espironolactona) ($p < 0,001$) em comparação ao grupo com remodelamento reverso negativo (RRN). (B) Não houve diferenças significativas no uso de iECA/BRA, BB ou terapia tripla. O uso de espironolactona mostrou tendência à significância ($p = 0,072$).

/BRA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores dos receptores de angiotensina.

Tabela 10 – Características clínicas e laboratoriais dos 178 pacientes após otimização medicamentosa para análise de ocorrência de Remodelamento Reverso de Ventrículo Esquerdo após *Propensity Score Matching* – Momento 2.

Características	N total	Todos os pacientes	N RRP	RRP	N RRN	RRN	P
Idade (anos)	178	62 (55 – 69)	89	64 (56 – 69)	89	60 (51 – 69)	0,177
Classe Funcional (NYHA) [n (%)]	177		89		88		0,257
I		61 (34,5)		36 (40,4)		25 (28,4)	
II		74 (41,8)		34 (38,2)		40 (45,5)	
III		34 (19,2)		14 (15,7)		20 (22,7)	
IV		8 (4,5)		5 (5,6)		3 (3,4)	
FC (bpm)	178	65 (60 – 72)	89	62 (60 – 70)	89	68 (60 – 74)	0,019
PAS (mmHg)	178	110 (100 – 120)	89	120 (100 – 130)	89	110 (98 – 120)	0,188
PAD (mmHg)	178	70 (60 – 80)	89	70 (60 – 80)	89	70 (60 – 80)	0,212
Exames Laboratoriais:							
Hemoglobina (g/dL)	178	13,7(12,7 – 14,8)	89	13,8(12,8-15,2)	89	13,4(12,7-14,6)	0,155
Sódio (mEq/L)	176	139 (138 – 142)	88	139 (138 – 142)	88	139 (137 – 142)	0,384
Potássio (mEq/L)	176	4,5 (4,2 – 4,8)	88	4,5 (4,2 – 4,8)	88	4,5 (4,1 – 4,8)	0,381
TFGe (ml/min)	178	64 (48 – 79)	89	66 (49 – 79)	89	64 (46 – 81)	0,941
Creatinina (mg/dL)	178	1,2 (1,0 – 1,4)	89	1,2 (1,0 – 1,4)	89	1,2 (1,0 – 1,5)	0,654
Ureia (mg/dL)	173	45 (35 – 59)	87	44 (32 – 59)	86	45 (37 – 59)	0,356
TGO (U/L)	163	25 (21 – 33)	82	23 (21 – 28)	81	27 (23 – 41)	<0,001
TGP (U/L)	103	40 (34 – 54)	47	40 (35 – 55)	56	39 (32 – 50)	0,794
Bilirrubina Total (mg/dL)	62	0,7 (0,5 – 1,1)	27	0,7 (0,6 – 1,1)	35	0,7 (0,5 – 1,1)	0,614
Ácido Úrico (mg/dL)	126	6,0 (4,9 – 7,5)	68	5,8 (4,6 – 7,3)	58	6,3 (5,0 – 7,9)	0,245
BNP (pg/mL)	121	246 (134 – 791)	60	160 (112 – 498)	61	472 (168 – 1073)	0,003

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

*N: número total de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

⁺ Calculado pela fórmula de CKD-EPI (ml/min)

RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; NYHA: New York Heart Association; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

Tabela 11 – Tratamento dos 178 pacientes após otimização medicamentosa para análise de ocorrência de remodelamento reverso de ventrículo esquerdo após *propensity score matching* – Momento 2.

	N total	Todos os pacientes	N RRP	RRP	N RRN	RRN	P
Tratamento:							
Uso de IECA/BRA [n (%)]	178	154 (86,5)	89	80 (89,9)	89	74 (83,1)	0,188
Dose IECA/BRA (mg/dia)							
Enalapril	99	20 (10 – 40)	52	20 (10 – 40)	47	10 (10 – 40)	0,743
Captopril	8	112 (47 – 150)	4	112 (47 – 150)	4	112 (47 – 150)	1,000
Losartana	45	100 (50 – 100)	24	100 (50 – 100)	21	100 (50 – 100)	0,275
Uso de BB [n (%)]	178	167 (93,8)	89	83 (93,3)	89	84 (94,4)	0,756
Dose BB (mg/dia)							
Carvedilol	164	50 (13 – 50)	82	50 (25 – 50)	82	50 (13 – 50)	0,409
Tartarato de Metoprolol	5	200 (125 – 250)	2	250 (250,0-*)	3	200 (50,0-*)	0,400
Uso de Espironolactona [n (%)]	178	115 (64,6)	89	56 (62,9)	89	59 (66,3)	0,638
Dose de Espironolactona (mg/dia)	115	25 (25 – 25)	56	25 (25 – 25)	59	25 (25 – 25)	0,424
Uso de Furosemida [n (%)]	178	118 (66,3)	89	57 (64,0)	89	61 (68,5)	0,526
Dose de Furosemida (mg/dia)	118	40 (40 – 80)	57	40 (40 – 80)	61	40 (40 – 80)	0,790
Uso de Tiazídico [n (%)]	178	32 (18,0)	89	21 (23,6)	89	11 (12,4)	0,051
Dose de Tiazídico (mg/dia)	31	25 (25 – 25)	21	25 (25 – 25)	11	25 (25 – 25)	0,279
Uso de Hidralazina [n (%)]	178	38 (21,3)	89	18 (20,2)	89	20 (22,5)	0,714
Dose Hidralazina (mg/dia)	37	150 (75 – 225)	17	150 (75 – 262)	20	75 (56 – 206)	0,198
Uso de Nitrato [n (%)]	178	25 (14,0)	89	11 (12,4)	89	14 (15,7)	0,518
Dose Nitrato (mg/dia)	25	80 (60 – 120)	11	120 (60 – 120)	14	60 (40 – 120)	0,166
Uso de Digoxina [n (%)]	177	26 (14,7)	88	13 (14,8)	89	13 (14,6)	0,975
Dose Digoxina (mg/dia)	26	0,1 (0,1 – 0,1)	13	0,1 (0,1 – 0,1)	13	0,1 (0,1 – 0,2)	0,960
Uso de Amiodarona [n(%)]	178	46 (25,8)	89	18 (20,2)	89	28 (31,5)	0,087
Dose Amiodarona (mg/dia)	46	200 (200 – 400)	18	200 (200 – 400)	28	200 (200 – 400)	0,394
Em uso de Terapia Tripla [#]	178	96 (53,9)	89	46 (51,7)	89	50 (56,2)	0,548
Ressincronizador Cardíaco [n(%)]	178	30 (16,9)	89	12 (13,5)	89	18 (20,2)	0,230
Marca Passo [n(%)]	178	43 (24,2)	89	24 (27,0)	89	19 (21,3)	0,381
CDI [n(%)]	178	28 (15,7)	89	11 (12,4)	89	17 (19,1)	0,217

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

*N: número total de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

[#] Terapia Tripla: IECA/BRA, BB e Espironolactona

RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; INRA: inibidores da neprilissina e dos receptores da angiotensina; BB: betabloqueador; CDI: cardiodesfibrilador implantável

Foi realizada uma comparação das doses das medicações no momento 1 e no momento 2 para (Tabela 12 e 13). Observamos mudanças de doses no carvedilol, espironolactona, hidralazina, nitrato e amiodarona em ambos os grupos. No entanto, apenas no grupo RRN houve aumento significativo das doses de captopril ($p = 0,027$) e furosemida ($p = 0,001$).

Tabela 12 – Comparação das doses das medicações no momento 1 e 2 entre no grupo RRP (N = 89)

	n (%)	Dose T1 (mg/dia)	n (%)	Dose T2 (mg/dia)	P
Enalapril	50 (56,2)	20,0 (10,0 – 40,0)	52 (58,4)	20,0 (10,0 – 40,0)	0,091
Captopril	6 (6,7)	75,00 (50,0 – 150,0)	4 (4,5)	112,5 (46,9 – 150,0)	0,068
Losartana	20 (22,5)	100,0 (50,0 – 100,0)	24 (27,0)	100,0 (50,0 – 100,0)	0,160
Carvedilol	61 (68,5)	25,0 (12,5 – 50,0)	82 (92,1)	50,0 (25,0 – 50,0)	<0,001
Espironolactona	38 (42,7)	25,0 (25,0 – 25,0)	56 (62,9)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,040
Furosemida	51 (57,3)	40,0 (40,0 – 70,0)	57 (64,0)	40,0 (40,0 – 80,0)	0,197
Tiazídico	16 (18,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	21 (23,6)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,233
Hidralazina	4 (4,5)	75,0 (50,0 – 225,0)	18 (20,2)	150,0 (75,0 – 262,5)	0,002
Nitrato	3 (3,4)	20,0 (20,0 – 20,0)	11 (12,4)	120,0 (60,0 – 120,0)	0,006
Digoxina	12 (13,5)	0,125 (0,125 – 0,250)	13 (14,8)	0,125 (0,125 – 0,125)	0,969
Amiodarona	8 (9,0)	200,0 (200,0 – 200,0)	18 (20,2)	200,0 (200,0 – 400,0)	0,023

Análise após o *Propensity Score*.

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

As medianas pareadas foram comparadas pelo teste de Wilcoxon

RRP: remodelamento reverso positivo; T1: momento 1; T2: momento 2.

Tabela 13 – Comparação das doses das medicações no momento 1 e 2 entre no grupo RRN (N = 89)

	n (%)	Dose T1 (mg/dia)	n (%)	Dose T2 (mg/dia)	P
Enalapril	51 (57,3)	20,0 (10,0 – 40,0)	47 (52,8)	10,0 (10,0 – 40,0)	0,619
Captopril	7 (7,9)	50,0 (37,5 – 75,0)	4 (4,5)	112,5 (46,9 – 150,0)	0,027
Losartana	18 (20,2)	100,0 (50,0 – 10,0)	21 (23,6)	100,0 (50,0 – 100,0)	0,829
Carvedilol	68 (76,4)	25,0 (12,5 – 50,0)	82 (92,1)	50,0 (12,5 – 50,0)	<0,001
Espironolactona	42 (47,2)	25,0 (25,0 – 25,0)	59 (66,3)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,004
Furosemida	49 (55,1)	40,0 (40,0 – 40,0)	61 (68,5)	40,0 (40,0 – 80,0)	0,001
Tiazídico	15 (16,9)	25,0 (25,0 – 25,0)	11 (12,4)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,691
Hidralazina	8 (9,0)	112,5 (75,0 – 150,0)	20 (22,5)	75,0 (56,3 – 206,3)	0,005
Nitrato	6 (6,7)	50,0 (40,0 – 80,0)	14 (15,7)	60,0 (40,0 – 120,0)	0,006
Digoxina	9 (10,1)	0,125 (0,125 – 0,250)	13 (14,6)	0,125 (0,125 – 0,188)	0,693
Amiodarona	13 (14,6)	200,0 (200,0 – 350,0)	28 (31,5)	200,0 (200,0 – 400,0)	<0,001

Análise após o *Propensity Score*.

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

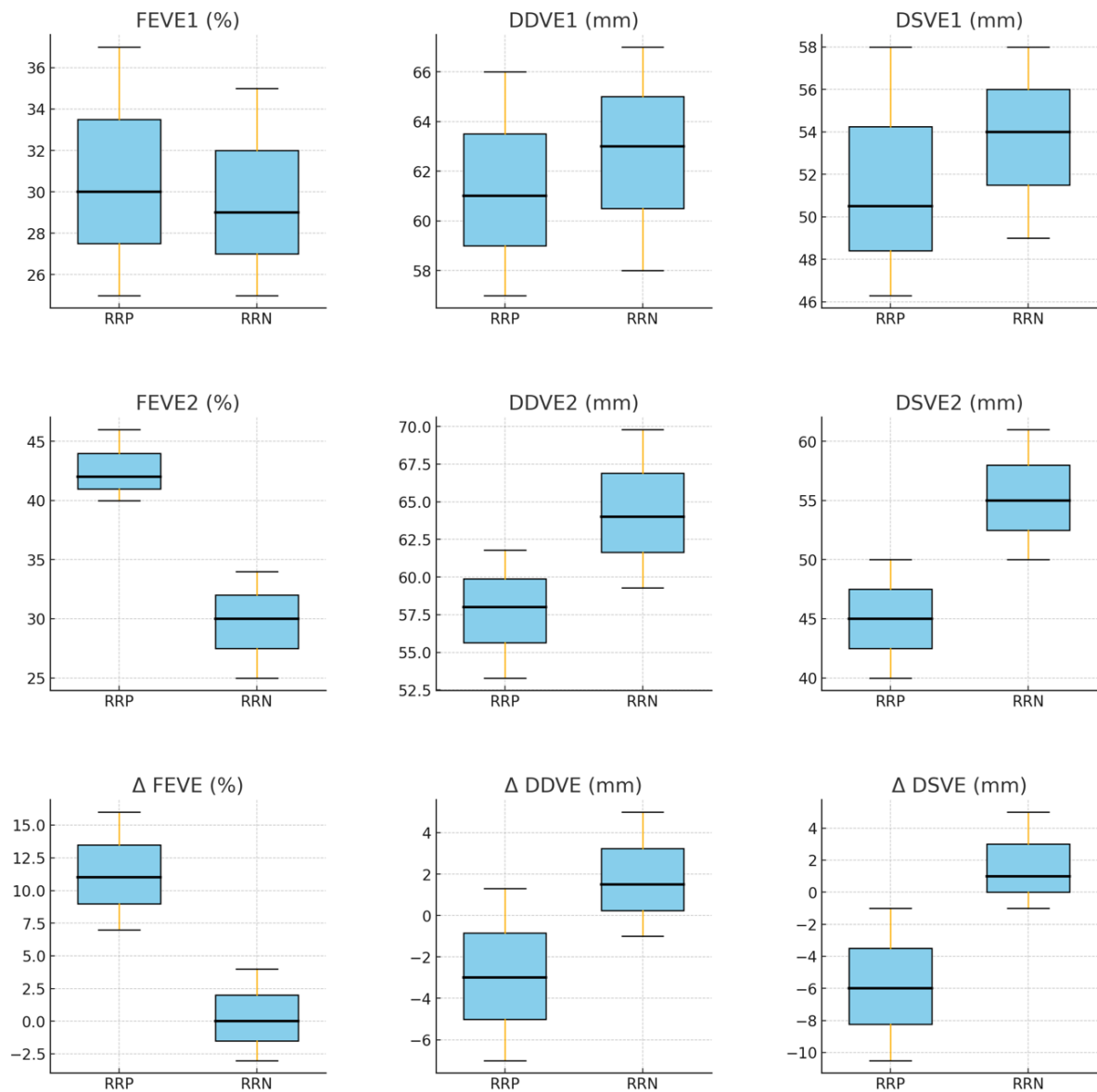
As medianas pareadas foram comparadas pelo teste de Wilcoxon

RRN: remodelamento reverso negativo; T1: momento 1; T2: momento 2.

No primeiro ECOTT, a coorte total ajustada pelo *PSM* apresentou uma FEVE de 30% (IQ 25,0 – 35,0), DDVE de 62,0 mm (IQ 58,0 – 67,0), DSVE de 52,0 mm (IQ 48,0 – 58,0) e IT moderada a importante em 50,9% dos indivíduos (Tabela 14). Após o ajuste, os grupos tornaram-se homogêneos no momento 1, com desaparecimento das diferenças inicialmente observadas (Tabela 14).

No seguimento ecocardiográfico (momento 2 após *PSM*), grupo RRP apresentou FEVE significativamente maior [42,0% (IQ 40,0 – 46,0) versus 30,0% (IQ 25,0 – 34,0); $p < 0,001$], menores DDVE [58,0 mm (IQ 53,3 – 61,8) versus 64,0 mm (IQ 59,3 – 69,8); $p < 0,001$], menores DSVE [45,0 mm (IQ 40,0 – 50,0) versus 55,0 mm (IQ 50,0 – 61,0); $p < 0,001$], menores DAE [43,0 mm (IQ 38,0 – 47,0) versus 46,0 mm (IQ 42,0 – 52,0); $p < 0,001$] e PSAP mais baixa [30,5 mmHg (IQ 26,8 – 39,3) versus 39,0 (IQ 30,3 – 54,8); $p < 0,001$]. Adicionalmente, o grupo RRP apresentou maior proporção de pacientes sem disfunção do VD (74,2% versus 55,2%; $p < 0,001$), bem como uma menor prevalência IM moderada a importante (31,5% versus 57,3%; $p < 0,001$). Esses achados refletem melhora estrutural e funcional significativa no grupo com remodelamento reverso positivo (Figura 5 e Tabela 14).

Figura 5 – Box-plots das medidas ecocardiográficas nos grupos RRP e RRN.



As medidas foram avaliadas em dois momentos: momento 1 (FEVE1, DDVE1, DSVE1) e momento 2 (FEVE2, DDVE2, DSVE2). A variação entre os dois momentos também foi analisada (Δ FEVE, Δ DDVE, Δ DSVE).

RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; FEVE (%): Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE (mm): Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE (mm): Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; Δ FEVE (%): Variação na FEVE entre os momentos 2 e 1; Δ DDVE (mm): Variação no DDVE entre os momentos 2 e 1; Δ DSVE (mm): Variação no DSVE entre os momentos 2 e 1.

Tabela 14 – Comparação entre o primeiro e segundo ecocardiograma bidimensional durante o seguimento após o *propensity score matching*.

	N* total	Todos os pacientes	N* RRP	RRP	N* RRN	RRN	P
Primeiro ECOTT							
FEVE (%)	178	30 (25 – 35)	89	30 (25 – 37)	89	29 (25 – 35)	0,103
DDVE (mm)	178	62 (58 – 67)	89	61 (57 – 66)	89	63 (58 – 67)	0,061
DSVE (mm)	176	52 (48 – 58)	88	50 (46 – 58)	88	54 (49 – 58)	0,061
DAE (mm)	177	45 (41 – 49)	88	45 (39 – 49)	89	45 (41 – 49)	0,408
Disfunção VD [n (%)]	178		89		89		0,607
Ausente		97 (54,5)		45 (50,6)		52 (58,4)	
Leve		37 (20,8)		22 (24,7)		15 (16,9)	
Moderada		36 (20,2)		18 (20,2)		18 (20,2)	
Grave		8 (4,5)		4 (4,5)		4 (4,5)	
IM moderada ou importante [n (%)]	173	88 (50,9)	85	37 (43,5)	88	51 (58,0)	0,058
IT moderada ou importante [n (%)]	165	55 (33,3)	82	28 (34,1)	83	27 (32,5)	0,826
PSAP (mmHg)	118	36 (30 – 46)	60	35 (28 – 45)	58	38 (30 – 48)	0,250
Segundo ECOTT							
Tempo entre a realização do 1º e do 2º ECO (anos)	178	2,0 (1,1 – 3,2)	89	2,0(1,1-3,0)	89	2,2(1,1-3,3)	0,311
FEVE (%)	178	35 (29 – 42)	89	42 (40 – 46)	89	30 (25 – 34)	<0,001
Δ FEVE (%)	178	5 (0 – 11)	89	11 (7 – 16)	89	0 (-3 – 4)	<0,001
DDVE (mm)	172	60 (56 – 66)	88	58 (53 – 62)	84	64 (59 – 70)	<0,001
Δ DDVE (mm)	170	0 (-4 – 3)	86	-7 (-3 – 1)	84	1 (-1 – 5)	<0,001
DSVE (mm)	171	50 (43 – 57)	88	45 (40 – 50)	83	55 (50 – 61)	<0,001
Δ DSVE (mm)	167	-1 (-7 – 3)	85	-6 (-10 – -1)	82	1 (-1 – 5)	<0,001
DAE (mm)	172	44 (40 – 50)	88	43 (38 – 47)	84	46 (42 – 52)	<0,001
Δ DAE (mm)	169	1 (-2 – 3)	85	0 (-4 – 3)	84	2,0 (-1 – 5)	<0,001
Disfunção VD [n (%)]	176		89		87		<0,001
Ausente		114 (64,8)		66 (74,2)		48 (55,2)	
Leve		42 (23,9)		20 (22,5)		22 (25,3)	
Moderada		14 (3,4)		2 (2,2)		12 (13,8)	
Grave		6 (3,4)		1 (1,1)		5 (5,7)	
IM moderada ou importante [n (%)]	178	79 (44,4)	89	28 (31,5)	89	51 (57,3)	<0,001
IT moderada ou importante [n (%)]	178	61 (34,3)	89	27 (30,3)	89	34 (38,2)	0,269
PSAP (mmHg)	118	35 (29 – 42)	54	30 (27 – 39)	64	39 (30 – 55)	0,001
Δ PSAP (mm)	95	-1 (-8 – 6)	44	-8 (-2 – 2)	51	1 (-7 – 10)	0,072

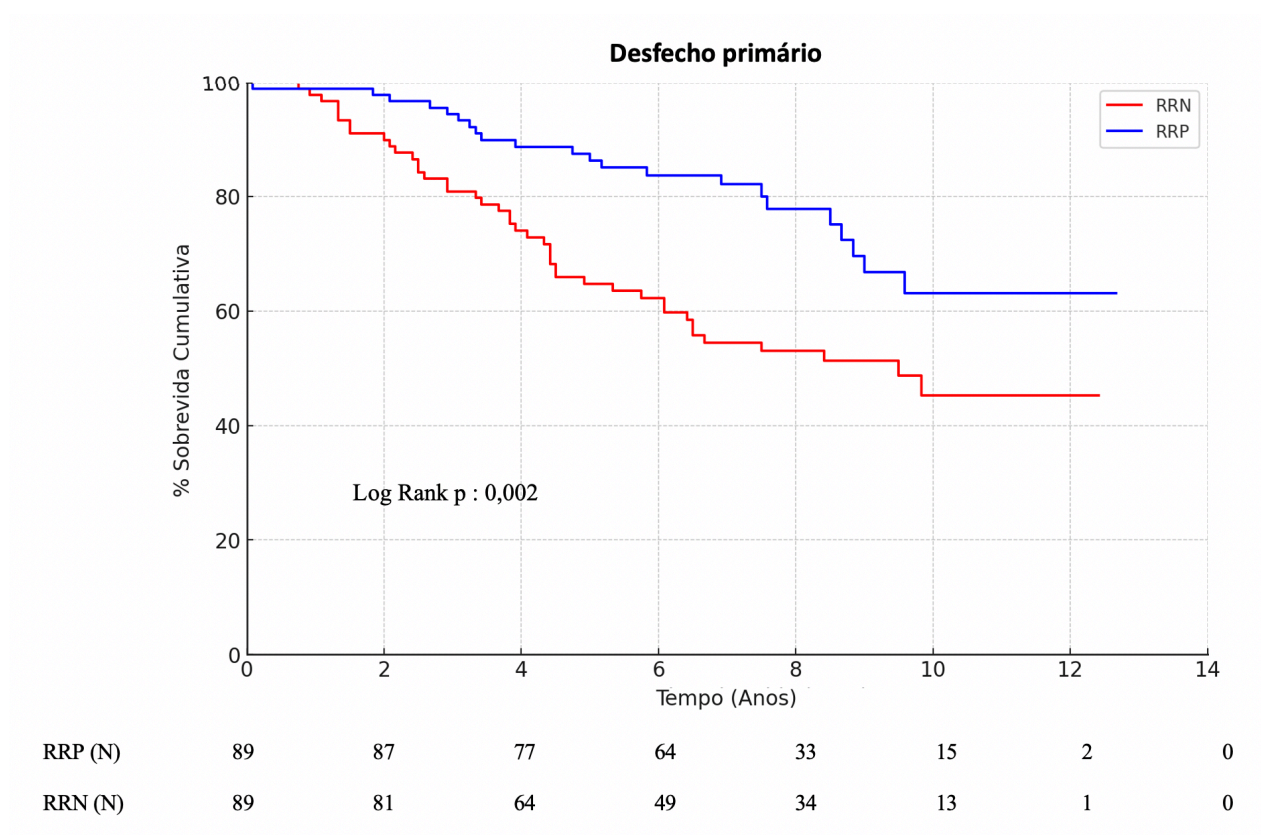
Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75). *N: número de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos. RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; ECOTT: ecocardiograma bidimensional doppler; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; IM: insuficiência mitral; IT: insuficiência tricúspide; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; Δ

FEVE: diferença entre valor da FEVE do 2º e do 1º ECOTT; Δ DDVE: diferença entre valor do DDVE do 2º e do 1º ECOTT; Δ DSVE: diferença entre valor do DSVE do 2º e do 1º ECOTT.

6.5. DESFECHO PRIMÁRIO

As análises do desfecho primário – composto por mortalidade total ou transplante cardíaco – foram conduzidas após *PSM*. Durante o seguimento a longo prazo, houve um total de 65 eventos (36,5%) na coorte: 22 eventos (24,7%) no grupo RRP (sendo 19 óbitos e 3 transplantes cardíacos) e 43 eventos (48,3%) no grupo RRN (com 37 óbitos e 6 transplantes), evidenciando uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,001$) (Tabela 15). A sobrevida média livre de eventos foi de 10,308 anos (IC 95%: 9,473– 11,143) no grupo RRP, em comparação a 8,122 anos (IC 95%: 7,181 – 9,063) no grupo RRN ($p = 0,002$), conforme demonstrado pelas curvas de Kaplan-Meier e teste de Log-Rank (Figura 6).

Figura 6 – Curva de sobrevida livre de eventos após pareamento por escore de propensão para desfecho primário.



O tempo médio de sobrevida livre de eventos (e IC 95%) foi significante melhor no grupo remodelamento reverso positivo (RRP) do que no grupo remodelamento reverso negativo (RRN). As respectivas médias (e IC 95%) de tempo de sobrevida foi 10,308 anos (IC 95%: 9,473 – 11,143) anos no grupo RRP do VE e de 8,122 anos (IC: 95%: 7,181 – 9,063) no grupo RRN do VE ($p = 0,002$). A sobrevida média geral livre de eventos (mortalidade e transplante cardíaco) para toda a população estudada foi de 9,290 anos (IC 95%: 8,636 – 9,994).

Tabela 15 – Incidência total do desfecho primário ao longo do tempo e de seus componentes

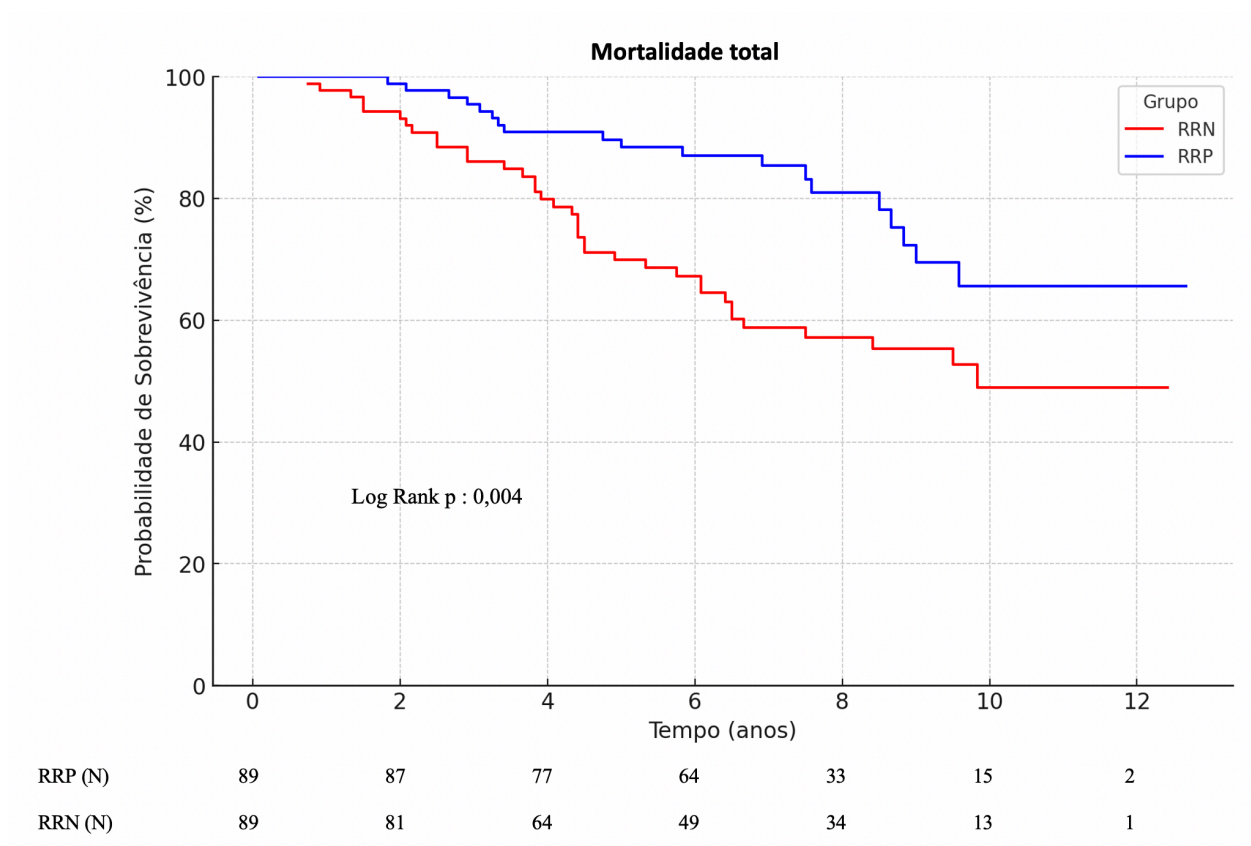
Desfecho	Total (N = 178)	RRP (N = 89)	RRN (N = 89)	P
Mortalidade total/ Transplante Cardíaco [n (%)]	65 (36,5)	22 (24,7)	43 (48,3)	0,001
Mortalidade total [n (%)]	56 (31,5)	19 (21,3)	37 (41,6)	0,004
Transplante Cardíaco [n (%)]	9 (5,1)	3 (3,4)	6 (6,7)	0,496

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens.

RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo.

Ao ser avaliada a mortalidade por todas as causas de maneira isolada, observou-se novamente uma maior sobrevida no grupo RRP ($p = 0,004$) com tempo de sobrevida foi 10,591 anos (IC 95%: 9,791 – 11,391) no grupo RRP e de 8,605 anos (IC 95%: 7,675 – 9,534) no grupo RRN ($p = 0,004$). A sobrevida média geral livre de eventos (mortalidade total) para toda população estudada foi de 9,695 anos (IC 95%: 9,060 – 10,329) (Figura 7).

Figura 7 - Curva de sobrevida para mortalidade total após pareamento por escore de propensão.



O tempo médio de sobrevida livre de eventos (e IC 95%) foi significante melhor no grupo remodelamento reverso positivo (RRP) do que no grupo remodelamento reverso negativo (RRN). As respectivas médias (e IC 95%) de tempo de sobrevida foi 10,591 anos (IC 95%: 9,791 – 11,391) no grupo RRP do VE e de 8,605 anos (7,675 – 9,534) no grupo RRN do VE ($p = 0,004$). A sobrevida média geral livre de eventos (mortalidade) para toda a população estudada foi de 9,695 anos (IC 95%: 9,060 – 10,329).

6.6. AVALIAÇÃO DE PREDITORES DO DESFECHO PRIMÁRIO E DESENVOLVIMENTO DE ESCORE DE RISCO DE SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS

Utilizamos o modelo de regressão de Cox univariada para investigar os potenciais fatores associados ao defecho primário ao longo do seguimento (Tabela 16). Esta análise revelou que o RRP (RR: 0,450, IC 95% 0,269 – 0,753, $p = 0,002$) foi um possível fator protetor para a sobrevida livre de eventos, assim como idade mais elevada, valores mais elevados de FEVE no primeiro ECOTT, de hemoglobina e sódio sérico no momento 2, valores mais elevados de PAS (momento 1 e 2) e PAD (momento 1), também poderiam influenciar positivamente numa maior sobrevida. Em contrapartida, diversas outras variáveis estiveram associadas a pior prognóstico (Tabela 16).

Após exclusão de variáveis com multicolinearidade ou perda de significância na análise bivariada, foram incluídas 16 variáveis no modelo multivariado de Cox: presença de RRP, PAS (momento 1), idade (momento 2), uso de furosemida (momento 1), uso de hidralazina (momento 1), dose de hidralazina (momento 1), dose de furosemida (momento 1), classe funcional de NYHA (momento 2), PAS (momento 2), sódio sérico (momento 2), dose de hidralazina (momento 2), DDVE (momento 1), DSVE (momento 1), presença de IT moderada a importante (momento 1), disfunção de VD (momento 2). Como a análise multivariada requer um conjunto completo de variáveis para cada paciente, a ausência de dados restringiu a análise a 162 pacientes (91,0%) dos 178 incluídos após o *PSM* (não houve diferenças significativas entre os pacientes incluídos e excluídos). Seis variáveis mantiveram significância prognóstica: presença de RRP, classe funcional NYHA no momento 2, quartil de sódio (momento 2), uso de hidralazina (momento 1), quartil do DDVE (momento 1) e presença IT moderada a importante (momento 1) (Figura 8 e Tabela 17).

Tabela 16 – Análise univariada de risco proporcional de COX para fatores com potencial impacto na sobrevida livre de eventos (mortalidade total ou transplante cardíaco).

	Análise Univariada		
	RR	IC 95%	P
Remodelamento Reverso Positivo ⁺	0,450	0,269 – 0,753	0,002
Classe Funcional de NYHA (T1) [#]	1,410	1,075 – 1,851	0,013
Pressão Arterial Sistólica (a cada 1 mmHg) (T1)	0,979	0,966 – 0,992	0,001
Pressão Arterial Diastólica (a cada 1 mmHg) (T1)	0,978	0,958 – 0,998	0,032
Idade (a cada 1 ano) (T1)	0,978	0,957 – 0,999	0,042
Uso de Furosemida (T1)	1,870	1,103 – 3,168	0,020
Uso de Hidralazina (T1)	3,696	1,916 – 7,123	<0,001
Dose de Hidralazina (a cada 1 mg/dia) (T1)	1,008	1,003 – 1,012	<0,001
Dose Furosemida (a cada 1 mg/dia) (T1)	1,009	1,004 – 1,014	0,001
Dose de nitrato (a cada 1 mg/dia) (T1)	1,011	1,000 – 1,022	0,042
Idade (a cada 1 ano) (T2)	0,973	0,952 – 0,994	0,011
Classe Funcional de NYHA (T2) [#]	1,715	1,293 – 2,275	<0,001
Pressão Arterial Sistólica (a cada 1 mmHg) (T2)	0,991	0,984 – 0,998	0,015
Hemoglobina (a cada 1 g/dL) (T2)	0,858	0,737 – 0,999	0,049
Sódio (a cada 1 mEq/L) (T2)	0,808	0,742 – 0,881	<0,001
Uso de Furosemida (T2)	2,872	1,464 – 5,636	0,002
Dose de Furosemida (a cada 1 mg/dia) (T2)	1,011	1,007 – 1,016	<0,001
Uso de Hidralazina (T2)	1,006	1,004 – 1,009	<0,001
Dose Hidralazina (a cada 1 mg/dia) (T2)	1,862	1,099 – 3,155	0,021
FEVE (a cada 1%) (T1)	0,921	0,887 – 0,956	<0,001
DDVE (a cada 1 mm) (T1)	1,084	1,050 – 1,119	<0,001
DSVE (a cada 1 mm) (T1)	1,078	1,047 – 1,110	<0,001
DAE (a cada 1 mm) (T1)	1,047	1,009 – 1,087	0,016
Disfunção de VD (T1) ^{&}	1,461	1,150 – 1,855	0,002
IM moderada ou importante (T1)	1,936	1,164 – 3,222	0,011
IT moderada ou importante (T1)	2,188	1,329 – 3,602	0,002
DAE (a cada 1 mm) (T2)	1,048	1,016 – 1,081	0,003
PSAP (a cada 1 mmHg) (T2)	1,023	1,003 – 1,043	0,023
IM moderada ou importante (T2)	2,262	1,372 – 3,731	0,001
Disfunção de VD (T2) ^{&}	1,792	1,403 – 2,289	<0,001

As variáveis foram analisadas após *Propensity Score Matching* (n = 178).

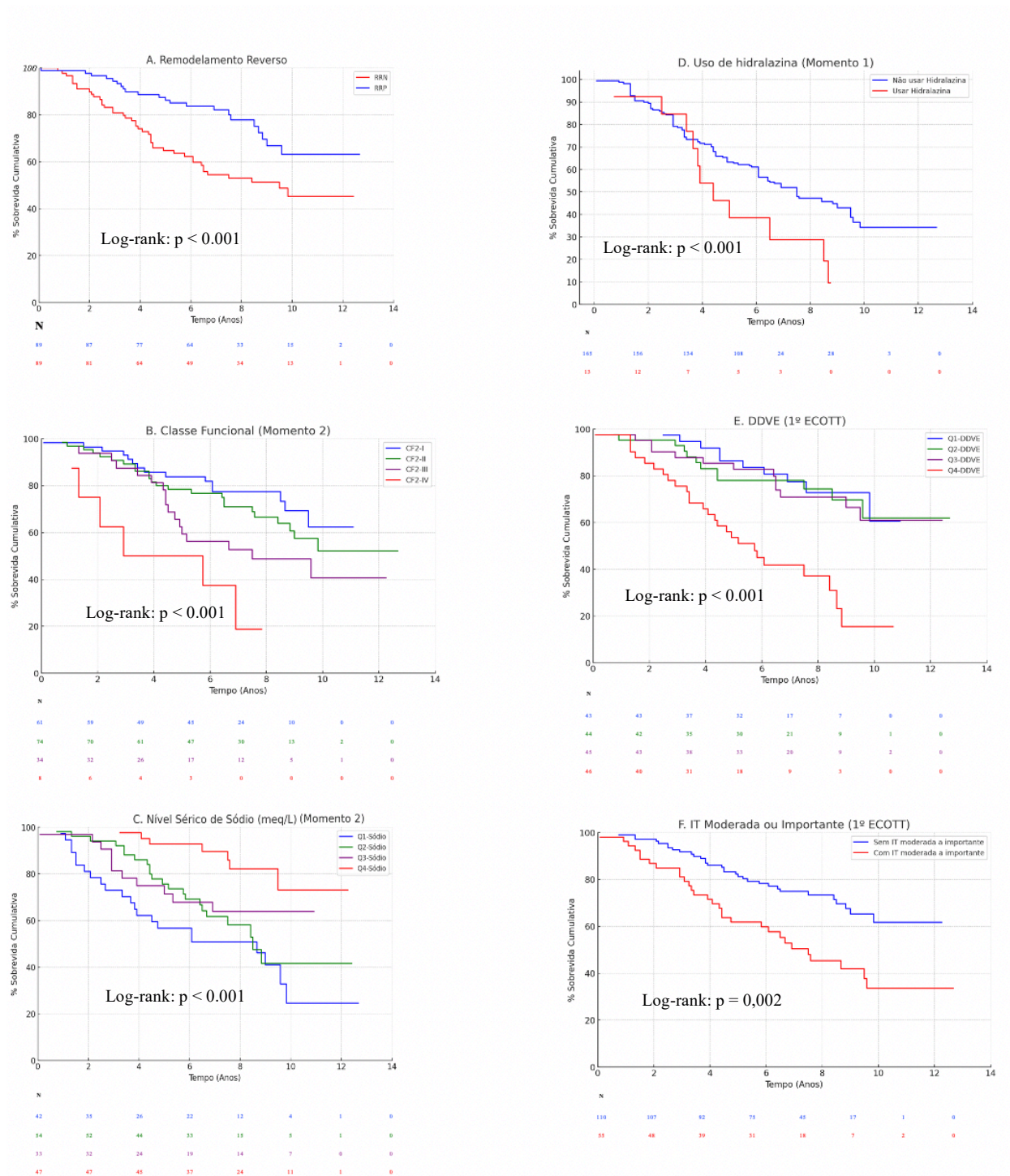
⁺Analisados como categorias: remodelamento reverso positivo, uso de furosemida (momento 1 e 2), uso de hidralazina (momento 1 e 2), Insuficiência Mitral moderada ou importante no 1º e 2º ECOTT; Insuficiência Tricúspide moderada ou importante no 1º ECOTT.

[#]Classe Funcional de NYHA (momento 1 e 2), analisada nas categorias: I, II, III e IV.

[&]Função sistólica do ventrículo direito (VD), analisada nas categorias: normal; discretamente prejudicada; moderadamente prejudicada; gravemente prejudicada.

NYHA: New York Heart Association; T1: Momento 1; T2: momento 2; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; IM: insuficiência mitral; IT: insuficiência tricúspide; VD: ventrículo direito; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar.

Figura 8 – Preditores do desfecho primário após análise multivariada.



(A) Presença de RRP (B) CF (NYHA) no momento 2. (C) Níveis séricos de sódio no momento 2. (D) Uso de hidralazina no momento 1. (E) DDVE no primeiro ecocardiograma transtorácico (ECOTT). (F) Presença de IT moderada ou importante no primeiro ECOTT. RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; CF2: Classe Funcional de New York Heart Association no momento 2; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; IT: insuficiência tricúspide; Q1: 1º quartil; Q2: 2º quartil; Q3: 3º quartil; Q4: 4º quartil.

Tabela 17 – Análise multivariada de risco proporcional de COX: cofatores no modelo final para sobrevida livre de eventos (mortalidade total e transplante cardíaco).[&]

	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P
RRP ⁺	0,450	0,269 – 0,753	0,002	0,472	0,277 – 0,804	0,006
Classe Funcional NYHA [#] (T2)	1,715	1,293 – 2,275	<0,001	1,621	1,191 – 2,206	0,002
Sódio (mEq/L) * (T2)	0,604	0,478 – 0,765	<0,001	0,681	0,529 – 0,876	0,003
Uso de Hidralazina ⁺ (T1)	3,696	1,916 – 7,123	<0,001	3,530	1,760 – 7,080	<0,001
DDVE* (T2)	1,572	1,237 – 1,999	<0,001	1,345	1,034 – 1,760	0,027
IT moderada ou importante ⁺ (T1)	2,188	1,329 – 3,602	0,002	2,090	1,263 – 3,458	0,004

[&]As variáveis foram analisadas após *Propensity Score Matching*. Por causa de alguns valores faltantes de alguns pacientes, a amostra final da análise multivariada incluiu 162 (91,0%) dos 178 pacientes.

As variáveis foram testadas usando o procedimento *Backward LR*.

*Todas as variáveis numéricas foram analisadas como quartis (apêndice 1).

⁺Analisados como categorias: RRP; uso de hidralazina (momento 1); IT moderada ou importante no 1º ECOTT.

[#]Classe Funcional de NYHA analisada nas categorias: I, II, III e IV.

RRP: remodelamento reverso positivo; T1: Momento 1; T2: momento 2; NYHA: New York Heart Association; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; IT: Insuficiência Tricúspide.

Com base no modelo final, foi desenvolvido um escore de risco, atribuindo-se pontos proporcionais aos coeficientes beta da análise multivariada (Tabela 18). A pontuação individual variou de -4 a +18. A curva ROC demonstrou área sob a curva de 0,820 (IC 95%: 0,755–0,885), com sensibilidade de 67,7% e especificidade de 77,0% para predição de sobrevida livre de eventos (Figura 9).

Tabela 18 – Análise multivariada do Risco Proporcional de COX para desenvolvimento do escore de risco.[&]

	Análise Multivariada				
	RR	IC 95%	P	Beta Coeficiente	Pontos
RRP	0,472	0,277 – 0,804	0,006	-0,751	-3
Classe Funcional NYHA (T2)	1,621	1,191 – 2,206	0,002	0,483	2
Quartil do sódio (mEq/L) * (T2)	0,681	0,529 – 0,876	0,003	-0,385	-1
Uso de Hidralazina (T1)	3,530	1,760 – 7,080	<0,001	1,261	4
Quartil do DDVE (mm)* (T1)	1,345	1,034 – 1,760	0,027	0,296	3
IT moderada ou importante (T1)	2,090	1,263 – 3,458	0,004	0,737	1

[&]As variáveis foram analisadas após *Propensity Score Matching*. Por causa de alguns valores faltantes de alguns pacientes, a amostra final da análise multivariada incluiu 162 (91,0%) dos 178 pacientes.

A atribuição de pontos aos fatores de risco foi baseada em uma transformação linear do coeficiente de regressão β correspondente. O coeficiente de cada variável foi dividido por 0,296 (menor valor de β , correspondente ao do IQ de DDVE momento 1) e arredondada para o valor mais próximo. inteiro.

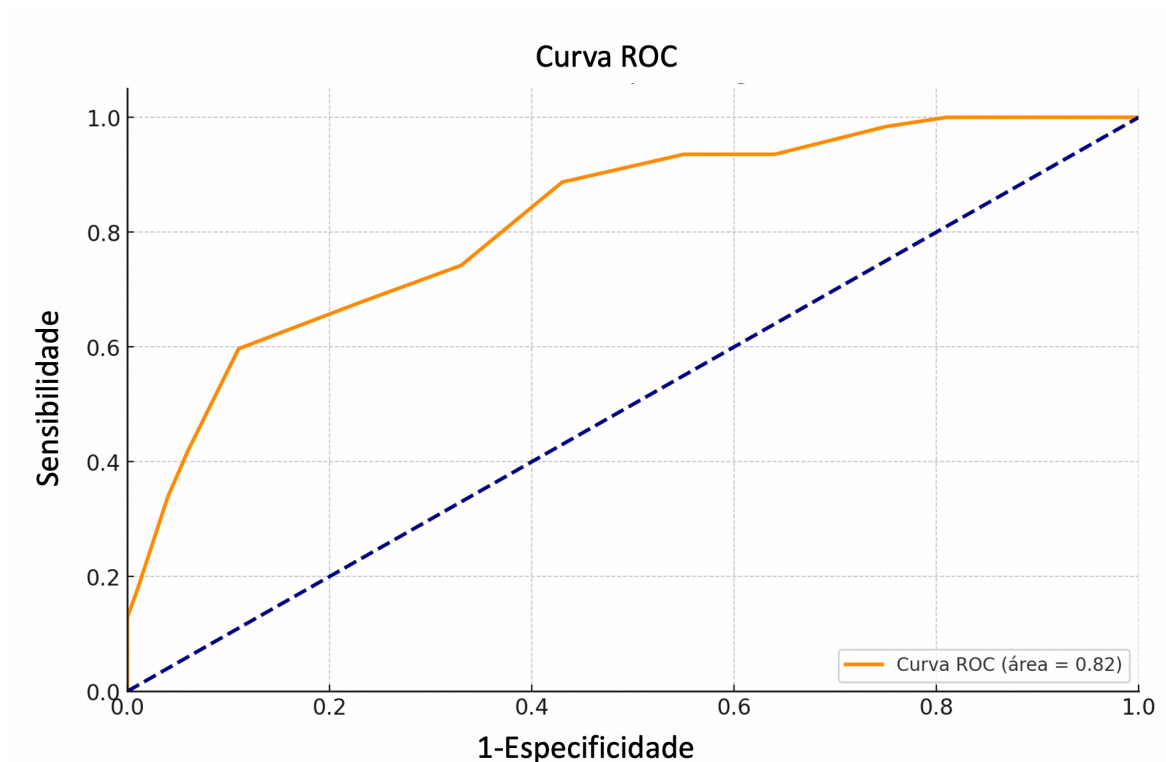
*Todas as variáveis numéricas foram analisadas como quartis (apêndice 1).

⁺Analisados como categorias: RRP; uso de hidralazina (momento 1); IT moderada ou importante no 1º ECOTT.

[#]Classe Funcional de NYHA analisada nas categorias: I, II, III e IV.

RRP: remodelamento reverso positivo; T1: Momento 1; T2: momento 2; NYHA: New York Heart Association; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; IT: Insuficiência Tricúspide.

Figura 9 – Área sob a curva (AUC) do escore prognóstico para pacientes com FEVE < 40%.



Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) demonstrando a performance do escore prognóstico. A área sob a curva (AUC) de 0,82 indica boa capacidade de discriminação do modelo. A linha tracejada representa a referência de um classificador aleatório (AUC = 0,5).

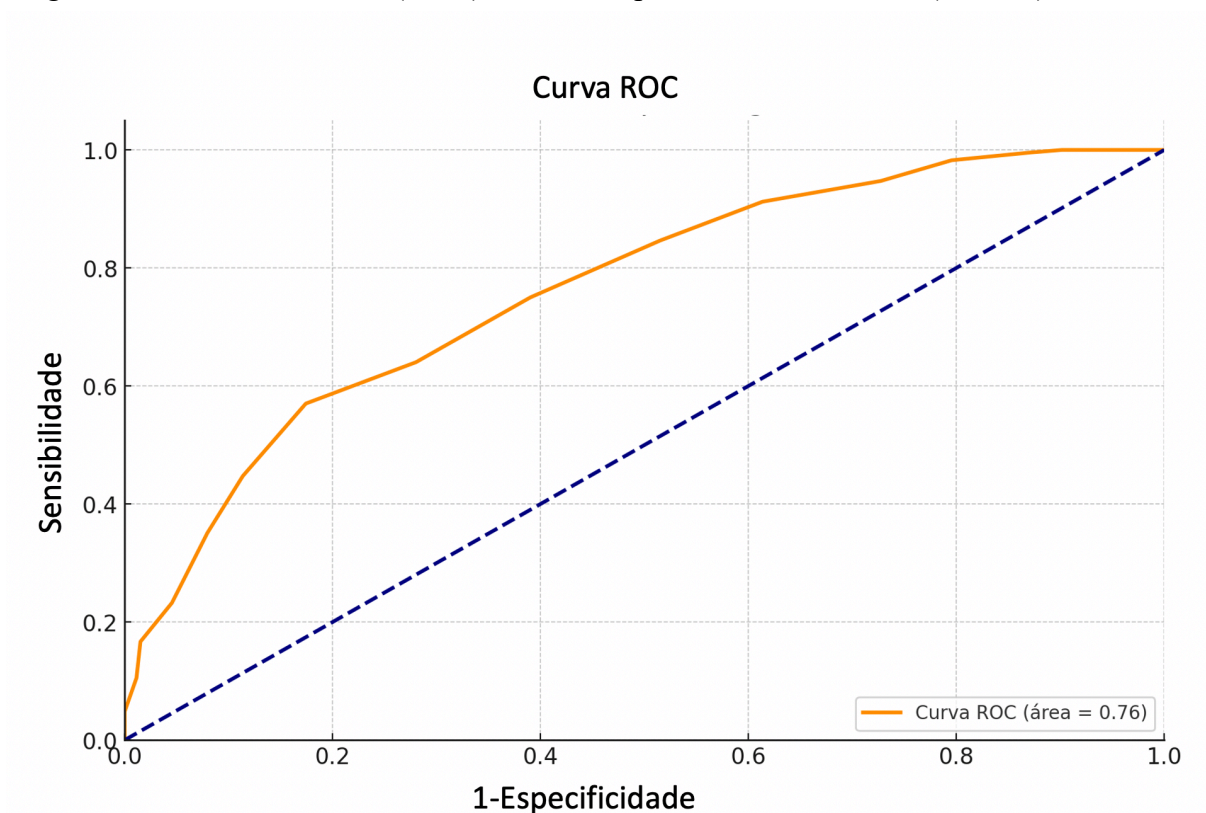
Pacientes com escore entre -4 e +4 foram classificados como de baixo risco, e os demais como alto risco. Na coorte de desenvolvimento, a taxa de mortalidade em 10 anos foi de 18,4% no grupo de baixo risco e de 68,8% no grupo de alto risco (Tabela 19). A curva ROC para a coorte total com os dados disponíveis (492 de 1043 pacientes) manteve boa discriminação (Figura 10).

Tabela 19 – Risco de Morte aos 5 e 10 Anos nas Coortes de Desenvolvimento Segundo Categoria de Risco.

Desenvolvimento da Coorte (N = 162)					
Categoria de Risco (-4 a +18)	N	Morte em 5 anos [n (%)]	Sobrevida 5 anos (% - IC95%)	Morte em 10 anos [n (%)]	Sobrevida 10 anos (% - IC 95%)
Baixo Risco (-4 a +4)	98	8 (8,2)	91,5 (85,2 – 96,4)	18 (18,4)	84,3 (74,5 – 93,2)
Alto Risco (+5 a +18)	64	32 (50,0)	71,6 (55,6 – 79,6)	44 (68,8)	62,8 (40,1 – 76,9)
Estatística C (IC 95%)		0,820 (0,775 – 0,885)			

A categoria de risco foi calculada através da seguinte fórmula: $\text{EscoreTT} = (-3 \times \text{RRP}) + (2 \times \text{CF2}) + (-1 \times \text{Nsódio2}) + (4 \times \text{Hidralazina1}) + (3 \times \text{IT1}) + (1 \times \text{nDDVE1})$. O prognóstico foi categorizado em baixo risco (-4 a +4 pontos) e alto risco (+5 a +18 pontos). IC95% é o intervalo de confiança. A estatística C do escore está reportada. RRP: remodelamento reverso positivo (0 ou 1 ponto); CF2: classe funcional de *New York Heart Association* no momento 2 (1, 2, 3 ou 4 pontos); Nsódio2: quartil do valor de sódio no momento 2 (1, 2, 3 ou 4 pontos); Hidralazina1: uso de hidralazina no momento 1 (0 ou 1 ponto); IT1: presença de insuficiência tricúspide moderada ou importante no momento 1 (0 ou 1 ponto); nDDVE1: quartil do valor do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no momento 1 (1, 2, 3 ou 4 pontos). IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 10 - Área sob a curva (AUC) do escore aplicado na coorte total (n = 492).



Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para o escore prognóstico aplicado a toda a coorte de pacientes. A área sob a curva (AUC) de 0,76 demonstra uma capacidade de discriminação aceitável do modelo no grupo completo. A linha tracejada representa a referência de um classificador aleatório (AUC = 0,5).

A fórmula utilizada para cálculo do escore foi:

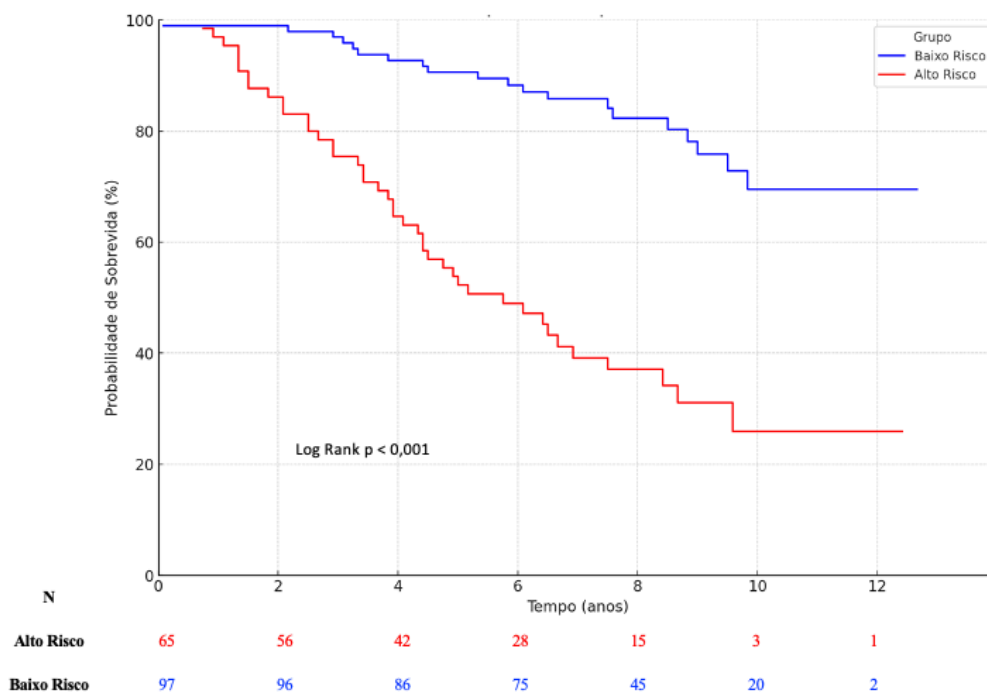
$$\text{EscoreTT} = (-3 \times \text{RRP}) + (2 \times \text{CF2}) + (-1 \times \text{nSódio2}) + (4 \times \text{Hidralazina1}) + (3 \times \text{IT1}) + (1 \times \text{nDDVE1}).$$

- a) RRP (remodelamento reverso positivo): Sim = 1; Não = 0;
- b) CF2 (Classe Funcional de *New York Heart Association* no momento 2): Classe I = 1; Classe II = 2; Classe III = 3; Classe IV = 4 pontos;
- c) nSódio2 (quartil do valor de sódio no momento 2): Quartil 1 = 1; Quartil 2 = 2; Quartil 3 = 3; Quartil 4 = 4 pontos;
- d) Hidralazina1 (Uso de hidralazina no momento 1): Sim = 1; Não = 0;
- e) IT1(Presença de insuficiência tricúspide moderada ou importante no momento 1): Sim = 1; Não = 0;
- f) nDDVE1 (quartil do valor do DDVE no momento 1): Quartil 1 = 1; Quartil 2 = 2; Quartil 3 = 3; Quartil 4 = 4 pontos;

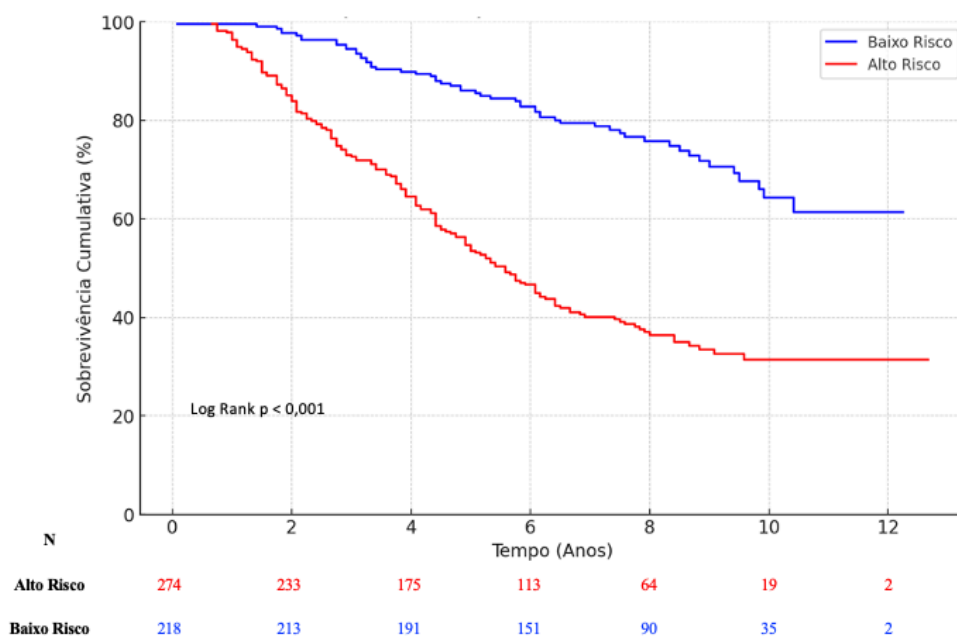
No seguimento a longo prazo, o grupo considerado de baixo risco teve maior sobrevida tanto na coorte de desenvolvimento, após *Propensity Score Matching*, como também quando na coorte total dos pacientes (Figura 11).

Figura 11 - Curvas de Kaplan-Meier para coorte de desenvolvimento (A) e coorte total (B), segundo a classificação prognóstica.

A. Coorte de Desenvolvimento



B. Coorte Total



Por causa de alguns valores faltantes de alguns pacientes, a amostra final da análise multivariada incluiu 162 (91,0%) dos 178 pacientes no coorte de desenvolvimento e 492 (47,2%) dos pacientes na coorte total.

6.7. AVALIAÇÃO DE PREDITORES ASSOCIADOS AO RRP E DESENVOLVIMENTO DE ESCORE PREDITOR DE RRP NA CCDC

Para análise dos fatores associados ao RRP, foi utilizada a amostra total de 1043 pacientes com CCDC e ICFER. Na análise univariada, realizada por regressão logística binária, diversas variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas demonstraram associação significativa com a ocorrência de RRP. Dentre os preditores positivos, destacaram-se: sexo feminino, maior idade, FC, PAS e PAD mais elevadas, presença de taquiarritmias atriais e HAS, maiores valores de FEVE no momento inicial e presença de MPD. Por outro lado, variáveis como DDVE e DSVE, DAE e presença de IM moderada a importante no primeiro ECOTT, bloqueios no ECG (BDAS e BAV de 1º grau), uso de TRC, furosemida, amiodarona, espironolactona ou terapia tripla no momento basal, foram associadas a menor chance de recuperação ventricular (Tabela 20).

Após a exclusão de variáveis com multicolinearidade ou altos índices de correlação, a análise multivariada de regressão logística foi conduzida com 557 pacientes (53,4% da amostra), mantendo-se como preditores independentes de menor chance de RRP: aumento do DDVE (OR 0,920; IC 95%: 0,889–0,952; $p < 0,001$), presença de IM moderada ou importante (OR 0,568; IC 95%: 0,361–0,896; $p = 0,015$) e uso de terapia tripla no momento basal (OR 0,564; IC 95%: 0,356–0,893; $p = 0,015$) (Tabela 20).

Tabela 20 – Regressão logística binária para preditores independentes de remodelamento reverso positivo.

	Análise Univariada				Análise Multivariada			
	Beta	OR	IC 95%	P	Beta	OR	IC 95%	P
Sexo Feminino	0,412	1,510	1,121 – 2,035	0,007				
Idade (anos)	0,022	1,023	1,009 – 1,036	<0,001				
FEVE (a cada 1%)	0,058	1,387	1,207 – 1,594	<0,001				
DDVE (a cada 1 mm)	-0,099	0,905	0,885 – 0,927	<0,001	-0,084	0,920	0,889 – 0,952	<0,001
DSVE (a cada 1 mm)	-0,092	0,912	0,893 – 0,932	<0,001				
DAE (a cada 1 mm)	-0,033	0,967	0,944-0,991	0,006				
Septo do VE (a cada 1 mm)	0,180	1,197	1,072 – 1,337	0,001				
PP do VE (a cada 1 mm)	0,177	1,193	1,056 – 1,349	0,005				
PSAP (a cada 1 mmHg)	-0,020	0,980	0,963 – 0,997	0,024				
IM moderada ou importante	-0,526	0,591	0,432 – 0,808	<0,001	-0,565	0,568	0,361 – 0,896	0,015
% EEVV no Holter	-0,041	0,960	0,925 – 0,996	0,032				
HAS (Comorbidade)	0,322	1,379	1,020 – 1,865	0,037				
PAS (a cada 1 mmHg)	0,023	1,023	1,012 – 1,034	<0,001				
PAD (a cada 1 mmHg)	0,035	1,036	1,018 – 1,054	<0,001				
FC (a cada 1 bpm)	0,031	1,031	1,016 – 1,047	<0,001				
Uso de marcapasso	0,350	1,419	1,030 – 1,956	0,032				
Uso de ressyncronizador cardíaco	-0,679	0,507	0,312 – 0,823	0,006				
Uso de furosemida	-0,595	0,539	0,360 – 0,807	0,003				
Uso de BB	-0,669	0,489	0,297 – 0,805	0,005				
Uso de Espironolactona	-0,860	0,427	0,283 – 0,643	<0,001				
Uso de amiodarona	-0,728	0,483	0,277 – 0,841	0,010				
Uso de terapia tripla*	-0,823	0,439	0,287 – 0,671	<0,001	-0,574	0,564	0,356 – 0,893	0,015
Presença de BDAS	-0,478	0,620	0,405 – 0,905	0,028				
FA/Flutter atrial/TA (ECG)	0,697	2,009	1,101 – 3,666	0,023				
Presença de BAV 1º Grau	-0,868	0,420	0,232 – 0,760	0,004				

Por causa de alguns valores faltantes de alguns pacientes, a amostra final da análise multivariada incluiu 557 (53,4%) dos 1043 pacientes. Todos os fatores incluídos nessa análise foram do momento 1 (T1).

*Terapia tripla: inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina ou inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina + BB + espironolactona.

+Analisados como categorias: sexo feminino, IM moderada HAS, uso de marcapasso, uso de ressyncronizador cardíaco, uso de furosemida, uso de BB, uso de espironolactona, uso de amiodarona, uso de terapia tripla, presença de BDAS (ECG), presença de FA/flutter atrial/ TA (ECG), presença de BAV 1º Grau (ECG).

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro átrio esquerdo, VE: ventrículo esquerdo; PP: parede posterior; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; IM: insuficiência mitral; EEVV: extrassístoles ventriculares; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistólica PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; BB: betabloqueador; BDAS: bloqueio divisional anterossuperior; ECG: eletrocardiograma; FA: fibrilação atrial; FA: taquicardia atrial; BAV: bloqueio atrioventricular.

Para facilitar a aplicação clínica dos achados da análise multivariada e prever a ocorrência de RRP em pacientes com CCDC, foi desenvolvido um escore preditivo, denominado *Chagas-RRP Score*. Esse escore foi construído a partir das variáveis que permaneceram estatisticamente significativas na regressão logística multivariada, com pontos atribuídos de forma proporcional aos coeficientes beta (Tabela 18).

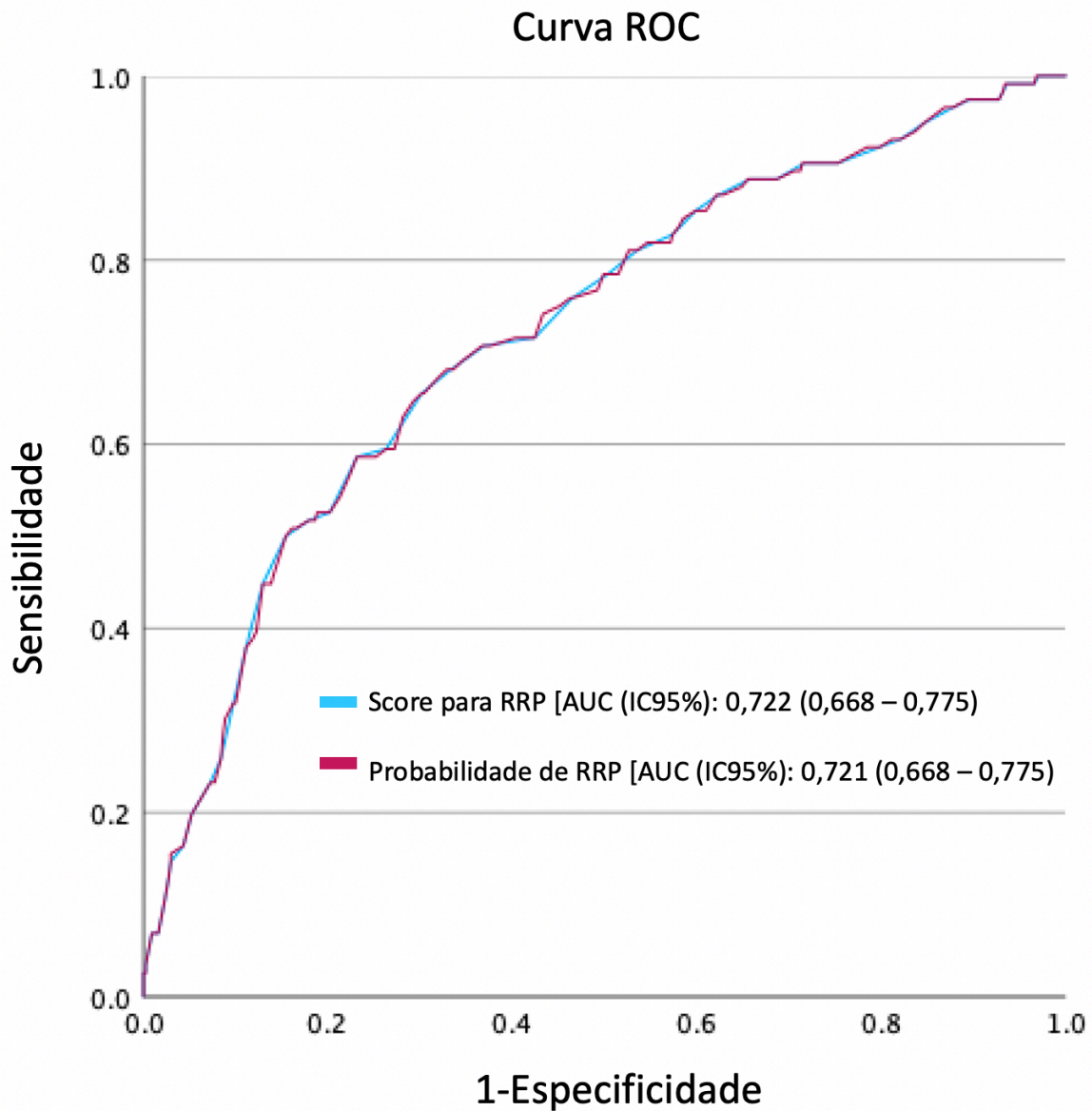
A fórmula final do escore foi definida como:

$$\text{Chagas-RRP Score} = \text{DDVE (mm)} + [7 \times \text{presença de IM moderada ou importante no 1º ECOTT}] + [7 \times \text{uso de terapia tripla no momento basal}]$$

- a) DDVE (Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo): valor em milímetros;
- b) IM (Insuficiência mitral) moderada ou importante no 1º ECOTT: Sim = 1; Não = 0;
- c) Uso de terapia tripla no momento basal: Sim = 1; Não = 0;

Com base nessa pontuação, os pacientes foram classificados conforme o ponto de corte de 69. Pontuações acima de 69 indicaram menor chance de RRP, enquanto valores iguais ou inferiores a 69 foram associados a maior probabilidade de remodelamento reverso. O desempenho discriminativo do modelo foi avaliado por meio da curva ROC, com área sob a curva (AUC) de 0,722 (IC 95%: 0,668 – 0,775), sensibilidade de 63,0% e especificidade de 70,7%, indicando boa acurácia na predição do desfecho (Figura 12).

Figura 12 - Curva ROC do escore para remodelamento reverso positivo e do modelo multivariado preditivo.



Curva de acurácia do escore desenvolvido para remodelamento reverso positivo (azul) e da probabilidade prevista pela análise multivariada da qual desenvolveu o escore, que inclui DDVE (mm), presença de insuficiência mitral moderada ou importante e uso de terapia tripla – todas as variáveis analisadas no momento 1 (baseline).

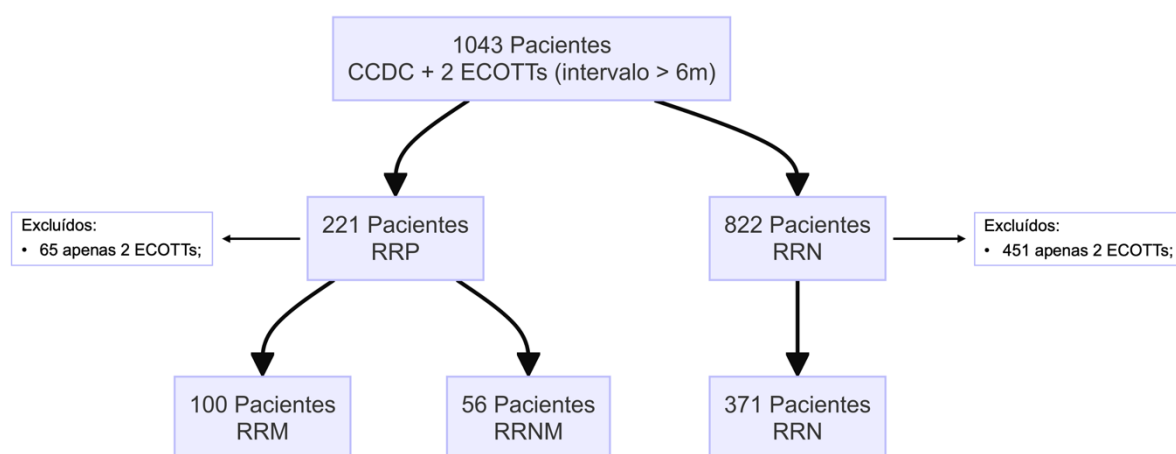
$Chagas-RRP\ Score = DDVE + (7 \times IM\ moderada\ ou\ importante) + (7 \times uso\ de\ terapia\ tripla)$.

RRP: remodelamento reverso positivo; AUC: área sob a curva; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; IM: insuficiência mitral.

6.8. DADOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E ECOCARDIOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM REMODELAMENTO REVERSO MANTIDO, NÃO MANTIDO E NEGATIVO

Dos 1043 pacientes avaliados inicialmente, 527 realizaram um terceiro ECOTT com intervalo mínimo de seis meses após o segundo exame. Desses, 100 pacientes (19,0%) mantiveram os critérios de RRP no terceiro ECOTT e foram classificados como grupo de remodelamento reverso mantido (RRM). Outros 56 pacientes (10,6%) perderam os critérios de RRP no terceiro exame e foram categorizados como remodelamento reverso não mantido (RRNM). Por fim, 371 pacientes (70,4%) nunca atingiram os critérios de RRP ao longo do seguimento, compondo o grupo de RRN (Figura 13).

Figura 13 - População geral incluída na análise de remodelamento reverso mantido (RRM).



CCDC: cardiomiopatia chagásica; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; RRP: remodelamento reverso positivo; RRN: remodelamento reverso negativo; RRM: remodelamento reverso mantido; RRNM: remodelamento reverso não mantido.

Os pacientes do grupo RRM apresentaram uma idade mediana [59,5 anos (IQ 52,3 – 65,0)] significativamente maior em comparação aos pacientes dos grupos RRN [55,0 anos (IQ 45,0 – 62,0)] ($p = 0,002$). A proporção de homens foi mais elevada no grupo RRN (63,3%) do que nos grupos RRNM (42,9%) e RRM (50,0%) ($p = 0,002$). A FC basal (momento 1) também diferiu entre os grupos, sendo mais elevada no grupo RRM ($p = 0,009$). Também foram observados valores pressóricos basais mais altos no grupo RRM, tanto de PAS quanto de PAD ($p = 0,001$ e $p = 0,025$, respectivamente). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à presença de comorbidades (Tabela 21).

Tabela 21 – Características Clínicas e Comorbidade dos 527 pacientes analisados para a Remodelamento Reverso Mantido (RRM), Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM) e Remodelamento Reverso Negativo (RRN) – Momento 1 (*baseline*)

Características Basais	N* RRN	RRN	N* RRNM	RRNM	N* RRM	RRM	P
Idade (anos)	371	55 (45 – 62) ^a	56	57 (51 – 66) ^{ab}	100	59 (52 – 65) ^b	0,002
Sexo [M (%)]	371	235 (63,3)	56	24 (42,9)	100	50 (50,0)	0,002
IMC (Kg/m ²)	305	24 (23 – 28)	41	24 (22 – 27)	83	25 (23 – 28)	0,543
Classe Funcional (NYHA) [n (%)]	117		26		49		0,086
I		58 (32,8)		7 (26,9)		18 (36,7)	
II		83 (46,9)		17 (65,4)		16 (32,7)	
III		32 (18,1)		1 (3,8)		13 (26,5)	
IV		4 (2,3)		1 (3,8)		2 (4,1)	
Tempo do Início dos sintomas (meses)	98	12 (4 – 39)	10	7 (3 – 66)	28	12 (4 – 45)	0,926
Frequência Cardíaca (bpm)	170	67 (60 – 76) ^a	28	65 (60 – 77) ^{ab}	53	72 (64 – 80) ^b	0,009
PAS (mmHg)	171	110 (100-120) ^a	28	110 (100-130) ^{ab}	55	120 (110-132) ^b	0,001
PAD (mmHg)	171	70 (60 – 80) ^a	28	70 (60 – 80) ^{ab}	55	80 (70 – 86) ^b	0,025
Comorbidades [n (%)]	371		56		100		
HAS		133 (35,8)		23 (41,1)		41 (41,0)	0,533
Diabetes Mellitus		65 (17,5)		13 (23,2)		15 (15,0)	0,432
Hipotireoidismo		84 (22,6)		12 (21,4)		17 (17,0)	0,475
Dislipidemia		71 (19,1)		15 (26,8)		22 (22,0)	0,383
DPOC/Asma		12 (3,2)		1 (1,8)		4 (4,0)	0,733
Tabagismo		78 (21,0)		13 (23,2)		16 (16,0)	0,459
Etilismo		30 (8,1)		3 (5,4)		4 (4,0)	0,320
AVC/AIT		75 (20,3)		16 (28,6)		22 (22,2)	0,370
IAM		17 (4,6)		1 (1,8)		1 (1,0)	0,116
Taquiarritmias Atriais (FA, Flutter atrial, TA)		136 (36,7)		23 (41,1)		45 (45,0)	0,293
Sem Comorbidades		49 (13,2)		4 (7,1)		17 (17,0)	0,219

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartís (25 – 75).

*N: número total de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

Os grupos que não compartilham a mesma letra são diferentes.

RRN: remodelamento reverso negativo; RRNM: remodelamento reverso não mantido; RRM: remodelamento reverso mantido; M: masculino; IMC: índice de massa corporal; NYHA: New York Heart Assotion; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; IAM: infarto agudo do miocárdio; FA: fibrilação atrial; TA: taquicardia atrial.

Em relação aos exames laboratoriais basais, não houve diferença entre os 3 grupos, incluindo os níveis sérios de BNP ($p = 0,558$). No entanto, a avaliação eletrocardiográfica revelou menor prevalência de BAV de 1º grau no grupo RRM (6,6%) em comparação aos grupos RRN (22,2%) e RRNM (15,6%) ($p = 0,018$). Ademais, observou-se menor densidade

de EEVV no Holter de 24 horas entre os pacientes do grupo RRM (1,4%) em relação aos demais (RRNM: 2,3%; RRN: 3,2%; $p = 0,009$) (Tabela 22).

Tabela 22 – Exames Laboratoriais, eletrocardiograma e Holter dos 527 pacientes analisados para a Remodelamento Reverso Mantido (RRM), Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM) e Remodelamento Reverso Negativo (RRN) – Momento 1

	N* RRN	RRN	N* RRNM	RRNM	N* RRM	RRM	P
Exames							
Hemoglobina (g/dL)	333	14,3(13,1-15,4)	47	13,9(13,4-15,1)	87	14,4(13,1-15,3)	0,929
Sódio (mEq/L)	320	140 (138 –141)	45	140 (138 –142)	85	140 (138 –142)	0,221
Potássio (mEq/L)	324	4,5 (4,2 – 4,8)	45	4,4 (4,1 – 4,7)	85	4,5 (4,3 – 4,8)	0,689
TFG (ml/min) ⁺	324	76 (60 – 90)	44	73 (60 – 89)	82	72 (55 – 85)	0,163
Creatinina (mg/dL)	324	1,1 (0,9 – 1,3)	44	1,0 (0,9 – 1,3)	82	1,1 (0,9 – 1,3)	0,855
Ureia (mg/dL)	265	41 (32 – 50)	34	37 (30 – 48)	69	40 (33 – 48)	0,714
BNP (pg/mL)	69	296 (155 – 597)	12	278 (164 – 598)	17	523 (144– 1274)	0,558
Eletrocardiograma							
	225		32		61		
BRD		103 (45,8)		13 (40,6)		24 (39,3)	0,615
BRE		22 (9,8)		2 (6,3)		6 (9,8)	0,810
BDAS		86 (38,2)		12 (37,5)		15 (24,6)	0,139
EEVV		63 (28,0)		4 (12,5)		18 (26,7)	0,115
EESV		15 (6,7)		1 (3,1)		6 (9,8)	0,443
Bloqueios AV		54 (24,0)		5 (15,6)		4 (6,6)	0,008
BAV 1G		50 (22,2)		5 (15,6)		4 (6,6)	0,018
Baixa voltagem do QRS		11 (4,9)		3 (9,4)		4 (6,6)	0,592
Holter de 24 horas							
Número de EEVV em 24 horas	243	2906 (654 – 6903) ^a	39	2012 (836 – 5404) ^{ab}	68	1182,0 (307 – 4875) ^b	0,009
Porcentagem (%) de EEVV em 24 horas	243	3,2 (0,8 – 7,5) ^a	39	2,3 (0,9 – 5,6) ^{ab}	68	1,4 (0,3 – 4,3) ^b	0,009

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75). Os grupos que não compartilham a mesma letra são diferentes. **N: número total de pacientes com dados disponíveis por grupos; ⁺ Calculado pela fórmula de CKD-EPI (ml/min). TFG: taxa de filtração glomerular; BNP: peptídeo natriurético cerebral; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BDAS: bloqueio divisional anterossuperior; EEVV: extrassístoles ventriculares; EESV: extrassístoles supraventriculares; AV: atrioventricular; BAV: bloqueio atrioventricular; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; INRA: inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina; BB: betabloqueador.

Quanto ao tratamento medicamentoso para ICFER no *baseline* (momento 1), o uso de IECA/BRA e BB foi semelhante entre os grupos. No entanto, o uso de espironolactona e furosemida foi mais frequente no grupo RRN ($p = 0,0014$ e $p = 0,023$, respectivamente). A terapia tripla (IECA/BRA, BB e espironolactona) também era mais comum no grupo RRN (50,3%) em comparação com os grupos RRM (30,4%) e RRNM (40,0%) ($p = 0,027$) (Tabela 23).

Tabela 23 – Medicamentos em uso dos pacientes analisados para a Remodelamento Reverso Mantido (RRM), Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM) e Remodelamento Reverso Negativo (RRN) – Momento 1

Medicação em uso	RRN (n = 182)	RRNM (n = 30)	RRM (n = 55)	P
IECA/BRA [n (%)]	163 (89,1)	28 (93,3)	50 (89,6)	0,775
Enalapril [n (%)]	106 (58,2)	20 (66,7)	25 (45,4)	
Dose de Enalapril (mg/dia)	20,0 (10,0 – 40,0)	20,0 (10,0 – 40,0)	20,0 (10,0 – 40,0)	0,621
Captopril [n (%)]	17 (9,3)	3 (10,0)	4 (7,3)	
Dose de Captopril (mg/dia)	75,0 (50,0 – 122,5)	75,0 (75,0 – 75,0)	75,0 (50,0 – *)	0,900
Losartana [n (%)] (mg/dia)	40 (22,0)	5 (16,7)	21 (38,2)	
Dose de Losartana	100,0 (50,0 – 100,0)	50,0 (37,5 – 100,0)	100,0 (50,0 – 100,0)	0,580
BB [n (%)]	165 (90,2)	25 (80,6)	45 (80,4)	0,085
Carvedilol	157	23	35	
Dose de Carvedilol (mg/dia)	25,0 (12,5 – 50,0)	25,0 (21,9 – 50,0)	25,0 (12,5 – 50,0)	0,532
Espironolactona [n (%)]	106 (57,9)	12 (40,0)	21 (38,2)	0,014
Dose de Espironolactona (mg/dia)	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 43,7)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,074
Furosemida [n (%)]	109 (59,9)	10 (33,3)	29 (52,7)	0,023
Dose de Furosemida (mg/dia)	40,0 (40,0 – 60,0)	40,0 (40,0 – 80,0)	40,0 (40,0 – 40,0)	0,371
Tiazídico [n (%)]	30 (16,4)	7 (23,3)	10 (18,2)	0,645
Dose de Tiazídico (mg/dia)	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,214
Hidralazina [n (%)]	11 (6,0)	2 (6,7)	1 (1,8)	0,361
Dose de Hidralazina (mg/dia)	100,0 (75,0 – 150,0)	162,5 (25,0 – *)	75,0 (75,0 – 75,0)	0,812
Nitrato [n (%)]	12 (6,6)	0 (0,0)	2 (3,6)	0,126
Dose de Nitrato (mg/dia)	40,0 (40,0 – 75,0)	*	20,0 (20,0 – 20,0)	0,022
Digoxina [n (%)]	28 (15,3)	4 (13,3)	5 (9,1)	0,502
Dose de Digoxina (mg/dia)	0,2 (0,2 – 0,02) ^a	0,1 (0,07 – 0,1) ^b	0,1 (0,1 – 0,2) ^a	0,001
Amiodarona [n (%)]	47 (25,7)	7 (23,3)	8 (14,5)	0,229
Dose de Amiodarona (mg/dia)	200,0 (200,0 – 400,0)	200,0 (100,0 – 200,0)	200,0 (200,0 – 400,0)	0,062
Terapia Tripla [n (%)] [#]	92 (50,3)	12 (40,0)	17 (30,4)	0,027

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

*N total de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

[#]Terapia tripla: IECA/BRA/NIRA + BB + espironolactona.

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; INRA: inibidores da neprilissina e dos receptores da angiotensina; BB: betabloqueador.

No seguimento (momento 2), o grupo RRM manteve maior mediana de idade em comparação ao grupo RRN ($p = 0,002$). Além disso, a classe funcional (NYHA) apresentou uma diferença entre os grupos ($p = 0,016$), com uma maior proporção de pacientes em classe I no grupo RRM (42,6%), em comparação ao grupo RRN (28,0%) e RRNM (23,6%). As PAS e

PAD permaneceram mais elevados no grupo RRM em comparação com o grupo RRN ($p < 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente), enquanto a FC não diferiu entre os grupos (Tabela 24).

Entre os exames laboratoriais no momento 2, os níveis de sódio foram menores no grupo RRN em comparação com o grupo RRNM ($p = 0,012$) e bilirrubina total apresentou menores valores no grupo RRM do que no grupo RRN ($p = 0,030$). Além disso, os níveis de BNP foram menores no grupo RRM (145,0 pg/mL; IQ: 67,0 – 516,0) e no grupo RRNM (162,0 pg/mL; IQ: 85,5 – 263,0) em comparação ao grupo RRN (332,0 pg/mL; IQ: 143,0 – 711,0) ($p < 0,001$). Os demais exames laboratoriais não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 24).

Tabela 24 – Características clínicas e exames laboratoriais de 527 pacientes analisados para a remodelamento reverso mantido (RRM), remodelamento reverso não mantido (RRNM) e remodelamento reverso negativo (RRN) – Momento 2

Características Basais	N* RRN	RRN	N* RRNM	RRNM	N* RRM	RRM	P
Idade (anos)	371	58 (48 – 64) ^a	56	59 (52 – 67) ^{ab}	100	62 (55 – 68) ^b	0,002
Classe Funcional (NYHA) [n (%)]	370		56		100		0,016
I		101 (28,0)		13 (23,6)		40 (42,6)	
II		141 (39,1)		24 (43,6)		40 (42,6)	
III		97 (26,9)		16 (29,1)		12 (12,8)	
IV		22 (6,1)		2 (3,6)		2 (2,1)	
Frequência Cardíaca (bpm)	371	64 (60 – 70)	56	62 (60 – 70)	100	63 (58 – 70)	0,525
PAS (mmHg)	371	100 (90-120) ^a	56	110 (96-120) ^{ab}	100	110 (100-130) ^b	<0,001
PAD (mmHg)	371	70 (60 – 70) ^a	56	70 (60 – 80) ^{ab}	100	70 (60 – 80) ^b	0,002
Exames Laboratoriais:							
Hemoglobina (g/dL)	368	14,0(12,7-15,1)	52	13,5(12,9-14,7)	100	13,9(12,7-15,0)	0,530
Sódio (mEq/L)	368	139(138–141) ^a	52	141(138–142) ^b	100	140(138–140) ^{ab}	0,012
Potássio (mEq/L)	368	4,5 (4,2 – 4,8)	52	4,5 (4,4 – 4,8)	100	4,4 (4,2 – 4,7)	0,641
TFGe (ml/min) ⁺	370	69 (53 – 86)	51	65 (52 – 78)	100	65 (53 – 79)	0,204
Creatinina (mg/dL)	370	1,2 (1,0 – 1,4)	51	1,2 (0,9 – 1,4)	100	1,2 (1,0 – 1,3)	0,994
Ureia (mg/dL)	366	44 (34 – 59)	51	43 (36 – 54)	99	42 (34 – 55)	0,836
TGO (U/L)	310	26 (21 – 34)	39	24 (21 – 31)	80	24 (20 – 31)	0,070
TGP (U/L)	232	41 (35 – 52)	30	43 (34 – 54)	59	39 (33 – 53)	0,413
Bilirrubina Total (mg/dL)	105	0,7 (0,5 – 1,1) ^a	14	0,7 (0,4 – 1,1) _{ab}	27	0,5 (0,4 – 0,7) ^b	0,030
Ácido Úrico (mg/dL)	201	5,8 (4,7 – 7,3)	25	5,8 (4,5 – 7,1)	59	5,7 (4,3 – 6,6)	0,295
BNP (pg/mL)	215	332(143-711) ^a	29	162(85-263) ^b	51	145(67-516) ^b	<0,001

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

*N: número total de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

⁺ Calculado pela fórmula de CKDEPI (ml/min)

Os grupos que não compartilham a mesma letra são diferentes.

NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

Em relação ao tratamento medicamentoso, o uso de IECA/BRA e BB foi semelhante entre os grupos. No entanto, observou-se diferença do uso da espironolactona (RRN: 73,8%; RRNM: 67,9%; RRM: 57,6%; $p = 0,007$) e no uso de terapia tripla (RRN: 65,1%; RRNM: 58,9%; RRM: 51,0%; $p = 0,032$). A utilização de dispositivos também diferiu: a TRC e o uso de CDI foram mais prevalentes no grupo RRN (TRC: 23,5%, CDI: 30,2%) do que nos grupos RRNM (TRC: 16,1%, CDI: 17,9%) e RRM (TRC: 9,0%, CDI: 19,0%) ($p = 0,004$ e $p = 0,023$, respectivamente) (Tabela 25).

Em relação aos 3 ECOTTs realizados nesses pacientes, no primeiro ECOTT, a FEVE foi levemente maior no grupo RRM (mediana de 31,0%) em comparação ao grupo RRNM (30,0%), mas sem diferença entre esses dois grupos. O DDVE e o DSVE são menores no grupo RRM (59,0 mm e 49,0 mm, respectivamente) em comparação ao grupo RRNM (60,0 mm e 51,0 mm, respectivamente), mas também sem diferenças significativas entre essas populações. Entretanto, a IM moderada ou importante apresentou maior incidência nos grupos RRN (44,6%) e RRNM (40,0%) quando comparados com o RRM (28,6%) ($p = 0,021$) (Tabelas 26 e 27).

No segundo ECOTT a única variável que mostrou diferença entre o RRNM e o RRM foi o DDVE, sendo menor no grupo RRM (56,0 mm) em comparação ao grupo RRNM (60,0 mm), com diferenças significativas ($p < 0,001$). Já no terceiro ECOTT, as diferenças entre os grupos RRM e RRNM foram significativas: a FEVE foi maior no grupo RRM (44,0%) em comparação ao grupo RRNM (33,0%) ($p < 0,001$), além de DDVE e o DSVE serem menores no grupo RRM (55,0 mm e 42,0 mm, respectivamente) em comparação ao grupo RRNM (62,0 mm e 51,0 mm, respectivamente) ($p < 0,001$ para ambos) (Figuras 14, 15 e 16). A disfunção do VD também foi menos comum no grupo RRM (19,1%), assim como a IM moderada ou importante (31,6%), em comparação ao grupo RRNM (41,8% e 58,2%, respectivamente) ($p < 0,001$ para ambas as variáveis). A IT moderada ou importante é também menos frequente no grupo RRM (25,6%) em comparação aos grupos RRNM (31,4%) e RRN (39,7%) ($p = 0,034$) (Tabelas 26 e 27).

Tabela 25 – Tratamento utilizado pelos 527 pacientes analisados para a remodelamento reverso mantido (RRM), remodelamento reverso não mantido (RRNM) e remodelamento reverso negativo (RRN) – Momento 2

Medicação em uso	RRN	RRNM	RRM (n = 100)	P
IECA/BRA [n (%)]	326 (88,3)	48 (85,7)	88 (88,0)	0,853
Enalapril [n (%)]	218 (58,8)	36 (64,3)	50 (50,0)	
Dose de Enalapril (mg/dia)	20,0 (10,0 – 40,0)	20,0 (10,0 – 40,0)	20,0 (10,0 – 40,0)	0,887
Captopril [n (%)]	11 (3,0)	1 (1,8)	2 (2,0)	
Dose de Captopril (mg/dia)	75,0 (50,0 – 150,0)	75,0 (75,0 – 75,0)	112,5 (75,0 – *)	0,778
Losartana [n (%)] (mg/dia)	93 (25,1)	11 (19,6)	34 (34,0)	
Dose de Losartana	50,0 (50,0 – 100,0)	100,0 (50,0 – 100,0)	100,0 (50,0 – 100,0)	0,421
BB [n (%)]	362 (97,8)	54 (96,4)	97 (97,0)	0,775
Carvedilol [n (%)]	354 (95,4)	52 (92,9)	91 (91,0)	
Dose de Carvedilol (mg/dia)	50,0 (25,0 – 50,0)	50,0 (50,0 – 50,0)	50,0 (25,0 – 50,0)	0,127
Espironolactona [n (%)]	273 (73,6)	38 (67,9)	57 (57,6)	0,007
Dose de Espironolactona (mg/dia)	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,155
Furosemida [n (%)]	289 (77,9)	38 (67,9)	62 (62,0)	0,003
Dose de Furosemida (mg/dia)	40,0 (40,0 – 80,0) ^a	40,0 (40,0 – 80,0) ^{ab}	40,0 (40,0 – 80,0) ^b	0,027
Tiazídico [n (%)]	66 (17,8)	15 (26,8)	19 (19,0)	0,282
Dose de Tiazídico (mg/dia)	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,649
Hidralazina [n (%)]	83 (22,4)	13 (23,2)	14 (14,0)	0,164
Dose de Hidralazina (mg/dia)	75,0 (75,0 – 150,0)	150,0 (75,0 – 200,0)	75,0 (50,0 – 87,5)	0,287
Nitrato [n (%)]	62 (16,7)	11 (19,6)	8 (8,0)	0,064
Dose de Nitrato (mg/dia)	60,0 (40,0 – 120,0)	60,0 (40,0 – 120,0)	70,0 (60,0 – 80,0)	0,996
Digoxina [n (%)]	74 (19,9)	10 (17,9)	14 (14,1)	0,408
Dose de Digoxina (mg/dia)	0,125 (0,125 – 0,125)	0,125 (0,125 – 0,125)	0,125 (0,125 – 0,125)	0,593
Amiodarona [n (%)]	151 (40,7)	16 (28,6)	30 (30,0)	0,049
Dose de Amiodarona (mg/dia)	200,0 (200,0 – 400,0)	200,0 (200,0 – 300,0)	200,0 (200,0 – 400,0)	0,603
Terapia Tripla [n (%)] [#]	241 (65,0)	33 (58,9)	51 (51,0)	0,032
Ressincronizador Cardíaco [n (%)]	87 (23,5)	9 (16,1)	9 (9,0)	0,004
Marca Passo [n (%)]	103 (27,8)	23 (41,1)	36 (36,0)	0,059
CDI [n (%)]	112 (30,2)	10 (17,9)	19 (19,0)	0,023

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

*N: número total de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

[#]Terapia tripla: IECA/BRA/NIRA + BB + espironolactona.

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; INRA: inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina; BB: betabloqueador; CDI: cardioversores desfibrilador implantável

Tabela 26 – Comparação entre o primeiro, segundo e terceiro ecocardiograma bidimensional durante o seguimento de 527 pacientes analisados para a remodelamento reverso mantido (RRM), remodelamento reverso não mantido (RRNM) e remodelamento reverso negativo (RRN).

	N* RRN	RRN	N* RRNM	RRNM	N* RRM	RRM	P
Primeiro ECOTT							
FEVE (%)	371	30 (25 – 33) ^a	56	30 (27 – 35) ^{ab}	100	31 (26 – 36) ^b	0,001
DDVE (mm)	370	64 (60 – 68) ^a	55	60 (55 – 63) ^b	100	59 (53 – 62) ^b	<0,001
DSVE (mm)	363	55 (50 – 59) ^a	55	51 (45 – 54) ^b	97	49 (43 – 53) ^b	<0,001
DAE (mm)	366	44 (40 – 48)	55	43 (38 – 46)	100	42 (38 – 47)	0,075
Disfunção VD [n(%)]	367		56		98		0,679
Ausente		190 (51,8)		29 (51,8)		46 (46,9)	
Leve		77 (21,0)		14 (25,0)		25 (25,5)	
Moderada		66 (18,0)		7 (12,5)		21 (21,4)	
Grave		34 (9,3)		6 (10,7)		6 (6,1)	
IM moderada ou importante [n (%)]	352	157 (44,6)	55	22 (40,0)	91	26 (28,6)	0,021
IT moderada ou importante [n (%)]	299	72 (24,1)	52	10 (19,2)	79	21 (26,6)	0,625
PSAP (mmHg)	214	37 (30 – 46)	33	37 (31 – 43)	54	37 (30 – 43)	0,750
Segundo ECOTT							
FEVE (%)	371	29 (24 – 32) ^a	56	40 (36 – 42) ^b	100	42 (40 – 50) ^b	<0,001
DDVE (mm)	365	65 (60 – 70) ^a	55	60 (56 – 64) ^b	99	56 (51 – 60) ^c	<0,001
DSVE (mm)	359	56 (51 – 61) ^a	55	47 (43 – 53) ^b	99	43 (38 – 48) ^b	<0,001
DAE (mm)	365	45 (41 – 50) ^a	55	43 (39 – 46) ^b	99	42 (38 – 46) ^b	<0,001
Disfunção VD [n (%)]	367		55		100		<0,001
Ausente		199 (54,2)		42 (76,4)		78 (78,0)	
Leve		87 (23,7)		9 (16,4)		16 (16,0)	
Moderada		50 (13,6)		2 (3,6)		5 (5,0)	
Grave		31 (8,4)		2 (3,6)		1 (1,0)	
IM moderada ou importante [n (%)]	359	183 (51,0)	54	20 (37,0)	90	27 (30,0)	<0,001
IT moderada ou importante [n (%)]	333	94 (28,2)	49	6 (12,2)	85	15 (17,6)	0,014
PSAP (mmHg)	234	38 (30 – 45) ^a	33	31 (29 – 38) ^b	51	30 (27 – 40) ^b	<0,001
Terceiro ECOTT							
FEVE (%)	371	26 (23 – 30) ^a	56	33 (28 – 37) ^b	100	44 (40 – 50) ^c	<0,001
DDVE (mm)	367	66 (62 – 72) ^a	55	62 (57 – 66) ^b	99	55 (51 – 60) ^c	<0,001
DSVE (mm)	363	58 (52 – 64) ^a	55	51 (47 – 56) ^b	99	42 (38 – 48) ^c	<0,001
DAE (mm)	368	48 (43 – 53) ^a	55	44 (41 – 50) ^{ab}	99	43 (38 – 47) ^b	<0,001
Disfunção VD [n (%)]	363		55		99		<0,001

Ausente	178 (49,0)	32 (58,2)	81(81,8)
Leve	92 (25,3)	14 (25,5)	11 (11,1)

Tabela 26 – Comparação entre o primeiro, segundo e terceiro ecocardiograma bidimensional durante o seguimento de 527 pacientes analisados para a remodelamento reverso mantido (RRM), remodelamento reverso não mantido (RRNM) e remodelamento reverso negativo (RRN). **(Continuação)**

	N* RRN	RRN	N* RRNM	RRNM	N* RRM	RRM	P
Moderada		65 (17,9)		7 (12,7)		5 (5,1)	
Grave		28 (7,7)		2 (3,6)		2 (2,0)	
IM moderada ou importante [n (%)]	362	233 (64,4)	55	32 (58,2)	95	30 (31,6)	<0,001
IT moderada ou importante [n (%)]	340	135 (39,7)	51	16 (31,4)	90	23 (25,6)	0,034
PSAP (mmHg)	252	39 (32 – 48) ^a	38	39 (30 – 45) ^{ab}	65	32 (26 – 40) ^b	<0,001

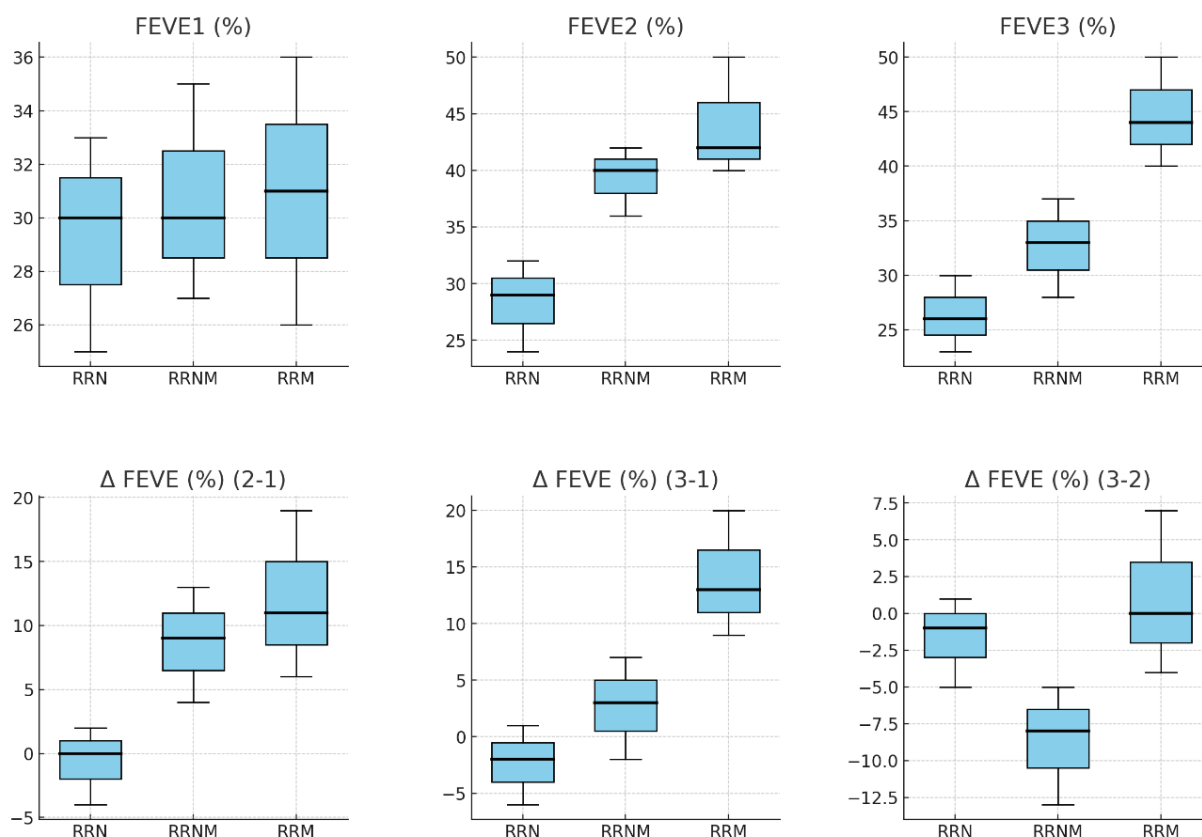
Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

**N: número total de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

Os grupos que não compartilham a mesma letra são diferentes.

ECOTT: ecocardiograma transtorácico bidimensional doppler; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; IMI: insuficiência mitral, IT: insuficiência tricúspide; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar.

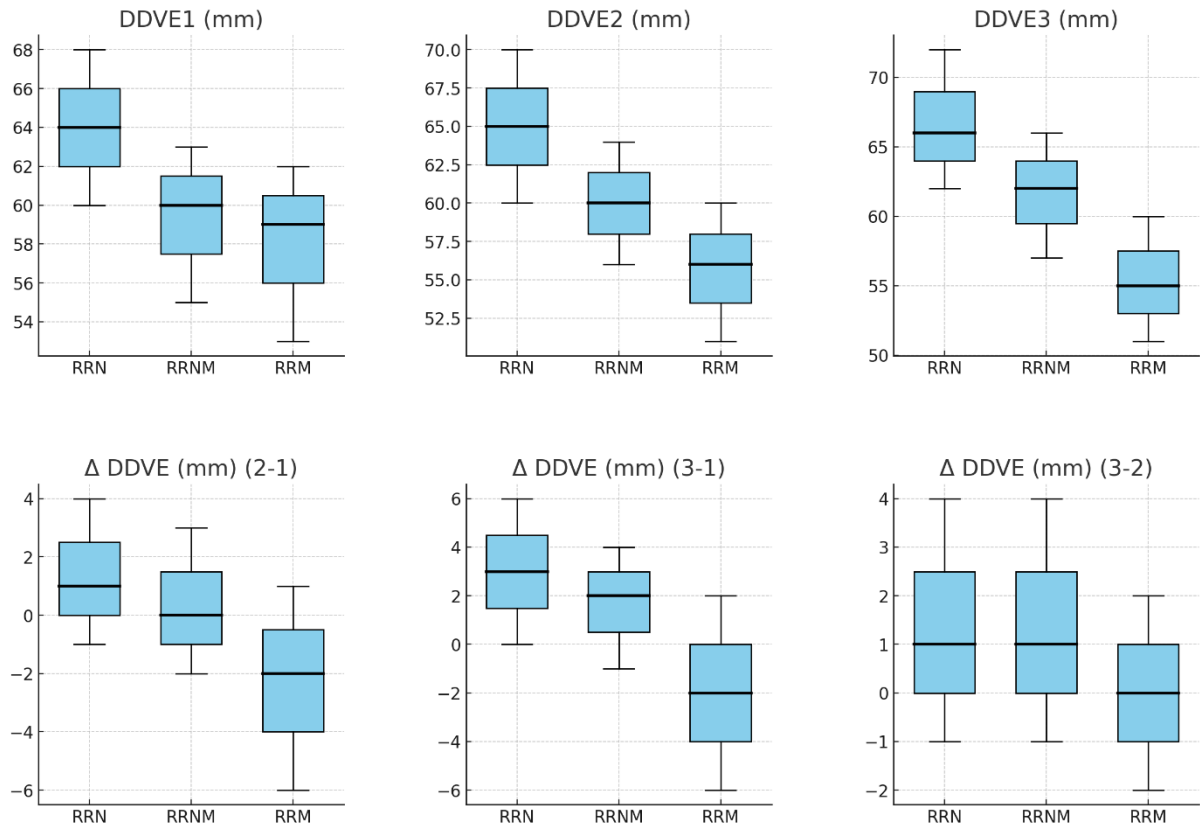
Figura 14 – Box-plots da FEVE nos grupos RRN, RRNM e RRM



As medidas foram avaliadas em dois momentos: momento 1 (FEVE1) e momento 2 (FEVE2) e momento 3 (FEVE3). A variação entre os dois momentos também foi analisada (Δ FEVE).

Remodelamento Reverso Negativo (RRN); Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM); Remodelamento Reverso Mantido (RRM); FEVE (%): Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Δ FEVE (%) (2-1): Variação na FEVE entre os momentos 2 e 1; Δ FEVE (%) (3-1): Variação na FEVE entre os momentos 3 e 1; Δ FEVE (%) (3-2): Variação na FEVE entre os momentos 3 e 2.

Figura 15 – Box-plots do DDVE nos grupos RRN, RRNM e RRM.

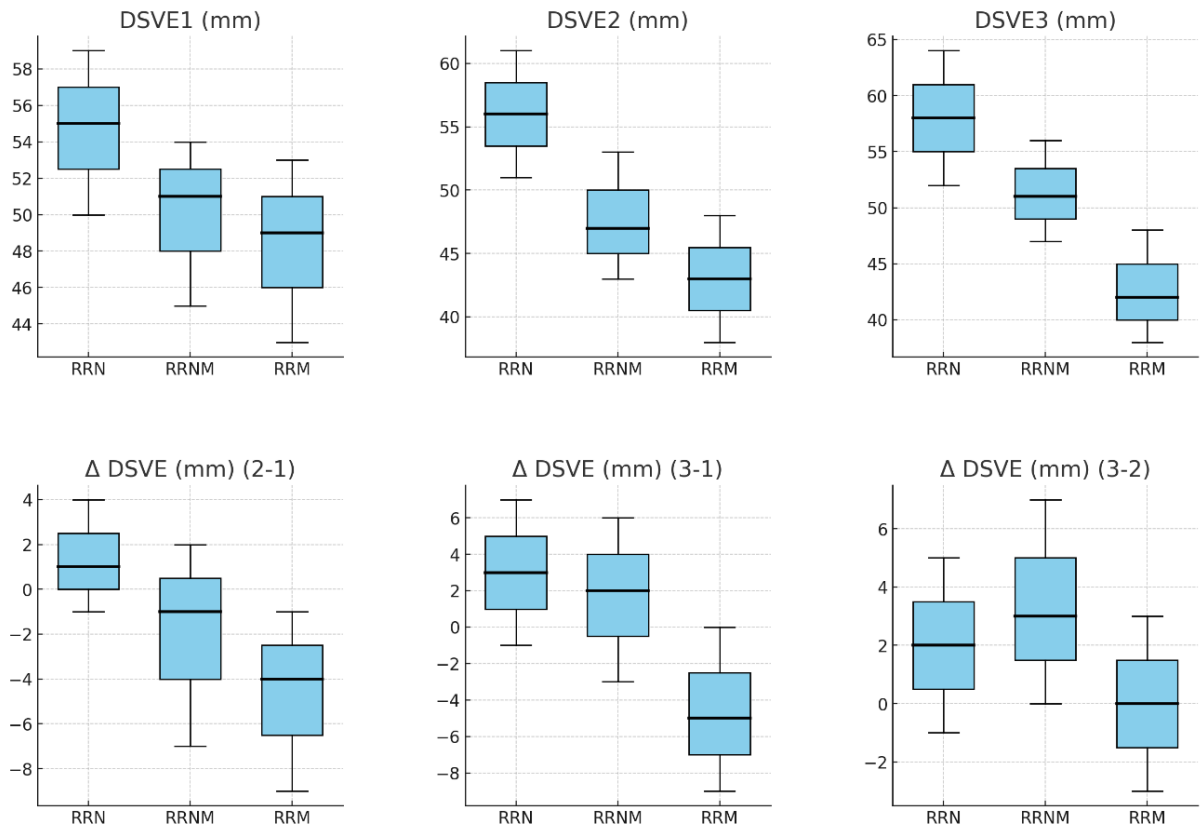


As medidas foram avaliadas em dois momentos: momento 1 (DDVE1) e momento 2 (DDVE2) e momento 3 (DDVE3). A variação entre os dois momentos também foi analisada (Δ DDVE).

Remodelamento Reverso Negativo (RRN); Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM); Remodelamento Reverso Mantido (RRM)

DDVE (mm): Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; Δ DDVE (%) (2-1): Variação na DDVE entre os momentos 2 e 1; Δ DDVE (%) (3-1): Variação na DDVE entre os momentos 3 e 1; Δ DDVE (%) (3-2): Variação na DDVE entre os momentos 3 e 2.

Figura 16 - Box-plots do DSVE nos grupos RRN, RRNM e RRM.



As medidas foram avaliadas em dois momentos: momento 1 (DSVE1) e momento 2 (DSVE2) e momento 3 (DSVE3). A variação entre os dois momentos também foi analisada (Δ DSVE).

Remodelamento Reverso Negativo (RRN), Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM); Remodelamento Reverso Mantido (RRM); DSVE (mm): Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; Δ DSVE (%) (2-1): Variação na DSVE entre os momentos 2 e 1; Δ DSVE (%) (3-1): Variação na DSVE entre os momentos 3 e 1; Δ DSVE (%) (3-2): Variação na DSVE entre os momentos 3 e 2.

Tabela 27 – Comparação entre as diferenças de medidas entre o primeiro, segundo e terceiro ecocardiograma bidimensional durante o seguimento de 527 pacientes analisados para a remodelamento reverso mantido (RRM), remodelamento reverso não mantido (RRNM) e remodelamento reverso negativo (RRN).

Características Basais	N* RRN	RRN	N* RRNM	RRNM	N* RRM	RRM	P
1º e 2º ECOTT							
Tempo entre a realização do 1º e do 2º ECO (anos)	371	2,3 (1,2 – 3,5)	56	2,1 (1,1 – 3,7)	100	2,3 (1,9 – 4,0)	0,869
Δ FEVE (%)	371	0 (-4 – 2) ^a	56	9 (4 – 13) ^b	100	11 (6 – 19) ^b	<0,001
Δ DDVE (mm)	364	1 (-1 – 4) ^a	54	0 (-2 – 3) ^a	99	-2 (-6 – 1) ^b	<0,001
Δ DSVE (mm)	351	1 (-1 – 4) ^a	54	-1 (-7 – 2) ^b	96	-4 (-9 – -1) ^c	<0,001
Δ DAE (mm)	360	1 (-1 – 5) ^a	54	0 (-2 – 3) ^{ab}	99	0 (-3 – 2) ^b	<0,001
Δ PSAP (mm)	159	0 (-7 – 6)	25	-5 (-8 – 1)	37	-3 (-11 – 1)	0,039
1º e 3º ECOTT							
Tempo entre a realização do 1º e do 3º ECO (anos)	371	4,4 (3,0 – 6,2)	56	4,6 (3,0 – 6,5)	100	4,7 (3,7 – 6,8)	0,337
Δ FEVE (%) (1/3)	371	-2 (-6 – 1) ^a	56	3 (-2 – 7) ^b	100	13 (9 – 20) ^c	<0,001
Δ DDVE (mm) (1/3)	366	3 (0 – 6) ^a	54	2 (-1 – 4) ^a	99	-2 (-6 – 2) ^b	<0,001
Δ DSVE (mm) (1/3)	355	3 (-1 – 7) ^a	54	2 (-3 – 6) ^a	96	-5 (-9 – 0) ^b	<0,001
Δ DAE (mm) (1/3)	363	3,0 (0 – 7) ^a	54	3 (-2 – 6) ^{ab}	99	1 (-4 – 4) ^b	<0,001
Δ PSAP (mm) (1/3)	166	1 (-8 – 9)	27	1 (-6 – 16)	42	-3 (-8 – 3)	0,145
2º e 3º ECOTT							
Tempo entre a realização do 2º e do 3º ECO (anos)	371	1,7 (1,0 – 2,9)	56	2,1 (1,7 – 3,5)	100	2,2 (1,2 – 3,3)	0,073
Δ FEVE (%) (2/3)	371	-1 (-5 – 1) ^a	56	-8 (-13 – -5) ^b	100	0 (-4 – 7) ^c	<0,001
Δ DDVE (mm) (2/3)	361	1 (-1 – 4) ^a	54	1 (-1 – 4) ^{ab}	98	0 (-2 – 2) ^b	0,013
Δ DSVE (mm) (2/3)	352	2 (-1 – 5) ^a	54	3 (0 – 7) ^a	98	0 (-3 – 3) ^b	<0,001
Δ DAE (mm) (2/3)	362	2 (-1 – 5)	54	2 (0 – 5)	98	1 (-1 – 4)	0,704
Δ PSAP (mm) (2/3)	186	1 (-6 – 8)	29	3 (-3 – 16)	42	0 (-6 – 6)	0,147

Os dados são apresentados como número de pacientes e porcentagens ou valores de mediana com intervalos interquartis (25 – 75).

*N total de pacientes com dados disponíveis para a variável analisada na amostra total e por grupos;

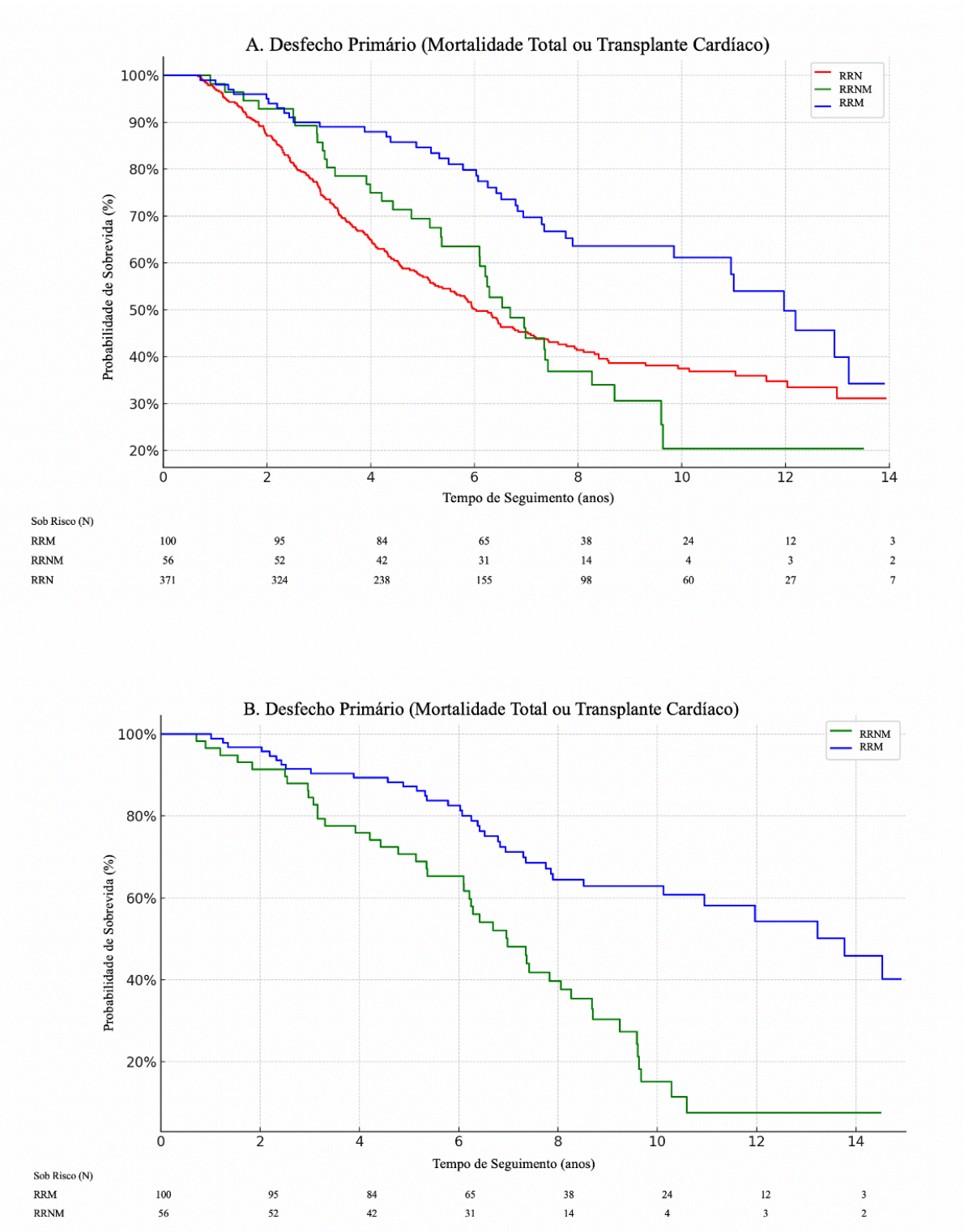
Os grupos que não compartilham a mesma letra são diferentes.

RRN: remodelamento reverso negativo; RRNM: remodelamento reverso não mantido; RRM: remodelamento reverso mantido; ECO: ecocardiograma bidimensional doppler; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; Δ FEVE: diferença entre valor da FEVE do 2º e do 1º ECO; Δ DDVE: diferença entre valor do DDVE do 2º e do 1º ECO; Δ DSVE: diferença entre valor do DSVE do 2º e do 1º ECO.

6.9. ANÁLISE DE SOBREVIDA DOS GRUPOS (RRM, RRNM E RRN) E DOS PREDITORES ASSOCIADOS AO DESFECHO PRIMÁRIO

Durante o período de acompanhamento, 84 eventos relacionados ao desfecho primário foram registrados, definidos como mortalidade por todas as causas ou realização de transplante cardíaco. No grupo RRM, ocorreram 40 (40,0%) eventos, incluindo 34 (34,0%) mortes e 6 (6,0%) transplantes. No grupo RRNM, foram observados 44 (78,6%) eventos, consistindo em 41 (73,2%) mortes e 3 (5,4%) transplantes. A sobrevida média livre de eventos foi de 10,3 (IC 95%; 9,3 – 11,3) anos para o grupo RRM. Em contraste, a sobrevida média foi de 7,5 (IC 95%; 6,2 – 8,8) anos para o RRNM e 7,9 (IC 95%; 7,3 – 8,5) anos para o RRN (Figura 17). A sobrevida foi significativamente maior no grupo RRM, em comparação com os pacientes que nunca apresentaram remodelamento (RRN) (Log-Rank $\chi^2 = 14,553$; $p < 0,001$) e com os que apresentaram remodelamento transitório (RRNM) ($\chi^2 = 10,501$; $p = 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos RRN e RRNM ($\chi^2 = 0,000$; $p = 0,998$).

Figura 17 – Curvas de Kaplan-Meier para RRM, RRNM e RRN na cardiomiopatia chagásica crônica.



(A) Ilustra a probabilidade de sobrevida em todos os três grupos, mostrando taxas de sobrevida superiores no grupo RRM. (B) Compara a sobrevida entre os grupos RRM e RRNM, enfatizando a vantagem de sobrevida do RRM na cardiomiopatia chagásica. A sobrevida livre de eventos foi de 10,3 (9,3 – 11,3) anos para o grupo RRM, de 7,5 (6,2 – 8,8) anos para o RRNM e 7,9 (7,3 – 8,5) anos para o RRN. Remodelamento Reverso Mantido (RRM); Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM); Remodelamento Reverso Negativo (RRN)

A análise univariada identificou diversos fatores associados ao desfecho primário, todavia os possíveis fatores protetores foram o RRM (RR 0,363; IC 95% 0,233 – 0,566); $p < 0,001$), a maior TFG_e no momento 2 (RR 0,983; IC 95% 0,973 – 0,993; $p < 0,001$) e o uso de iECA/BRA no momento 2 (RR 0,527; IC 95% 0,296 – 0,939; $p = 0,030$). Todas as demais variáveis encontradas nessa análise foram associadas a uma maior mortalidade ou transplante cardíaco (Tabela 28).

Tabela 28 – Análise univariada de COX dos fatores com potencial impacto na sobrevida livre de eventos (mortalidade total e transplante cardíaco).

	Análise Univariada		
	RR	IC 95%	P
Remodelamento Reverso Mantido ⁺	0,363	0,233 – 0,566	<0,001
Idade (anos) (T2)	1,025	1,003 – 1,048	0,024
Classe Funcional NYHA [#] (T2)	1,970	1,469 – 2,643	<0,001
Creatinina (mg/dl) (T2)	3,093	2,044 – 4,680	<0,001
TFG _e (ml/min) (T2)	0,983	0,973 – 0,993	<0,001
Ureia (mg/dl) (T2)	1,017	1,004 – 1,030	0,008
BNP \geq 200 pg/ml * (T2)	2,873	1,555 – 5,307	0,001
Uso de Furosemida (T2)	1,937	1,178 – 3,184	0,009
Dose de Furosemida (mg/dia) (T2)	1,008	1,002 – 1,013	0,004
Uso de IECA/BRA (T2)	0,527	0,296 – 0,939	0,030
Uso de Hidralazina (T2)	2,625	1,581 – 4,360	<0,001
Dose Hidralazina (T2)	1,007	1,004 – 1,011	<0,001
Uso de Nitrato (T2)	2,696	1,533 – 4,740	<0,001
Dose de Nitrato (mg/dia) (T2)	1,014	1,007 – 1,021	<0,001
Dose de Amiodarona (mg/dia) (T2)	1,001	1,000 – 1,003	0,046
DDVE (mm) (T2)	1,070	1,031 – 1,110	<0,001
DSVE (mm) (T2)	1,054	1,022 – 1,086	<0,001
DAE (mm) (T2)	1,058	1,024 – 1,094	<0,001
Presença de Insuficiência Mitral (T2)	1,677	1,047 – 2,686	0,031

⁺Analisados como categóricas: remodelamento reverso mantido, BNP, uso de furosemida, uso de IECA/BRA, uso de hidralazina, uso do nitrato, presença de insuficiência mitral.

[#]Classe Funcional de NYHA (T2), analisada nas categorias: I, II, III e IV.

T2: momento 2; NYHA: New York Heart Association (Classe Funcional); TFG_e: Taxa de Filtração Glomerular Estimada; BNP: Peptídeo Natriurético B (Brain Natriuretic Peptide); IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina; BRA: Bloqueador dos Receptores da Angiotensina; DDVE: Diâmetro Diastólico Final do Ventriculo Esquerdo; DSVE: Diâmetro Sistólico Final do Ventriculo Esquerdo; DAE: Diâmetro do Átrio Esquerdo.

Após realização da análise multivariada de Cox, o RRM destacou-se como um preditor independente de uma melhor sobrevida livre de eventos em pacientes com CCDC (RR 0,365; IC 95% 0,176 – 0,756; $p = 0,007$). O RRM foi o único fator inversamente proporcional ao

desfecho primário, sendo todos os demais fatores de risco (todos no momento 2): níveis elevados de BNP (≥ 200 pg/mL), uma classe funcional NYHA mais alta e doses mais altas de furosemida, nitratos e amiodarona. Esses achados enfatizam o papel crítico do remodelamento reverso sustentado e a importância de marcadores clínicos como os níveis de BNP, a classe NYHA e dosagens específicas de medicamentos na previsão de desfechos a longo prazo (Tabela 29).

Tabela 29 – Análise multivariada de COX: cofatores no modelo final para sobrevida livre de eventos (mortalidade total e transplante cardíaco).[&]

	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%	P
RRM ⁺	0,363	0,233 – 0,566	<0,001	0,365	0,176 – 0,756	0,007
Classe Funcional NYHA [#] (T2)	1,970	1,469 – 2,643	<0,001	1,671	1,041 – 2,682	0,033
BNP ≥ 200 pg/ml * (T2)	2,873	1,555 – 5,307	2,873	4,563	2,238 – 9,305	<0,001
Dose de Furosemida (mg/dia) (T2)	1,008	1,002 – 1,013	0,004	1,018	1,004 – 1,032	0,011
Dose de Nitrato (mg/dia) (T2)	1,014	1,007 – 1,021	<0,001	1,021	1,009 – 1,033	<0,001
Dose de Amiodarona (mg/dia) (T2)	1,001	1,000 – 1,003	0,046	1,003	1,001 – 1,006	0,016

A análise final incluiu 147 pacientes (94,2% do total)

As variáveis foram testadas usando o procedimento *Backward LR*.

⁺Analisados como categorias: RRP; BNP

[#]Classe Funcional de NYHA analisada nas categorias: I, II, III e IV.

RRM: Remodelamento Reverso Mantido; T2: momento 2; NYHA: New York Heart Association (Classe Funcional); BNP: Peptídeo Natriurético B (Brain Natriuretic Peptide).

6.10. AVALIAÇÃO DOS PREDITORES DO REMODELAMENTO REVERSO MANTIDO

A Tabela 30 mostra a análise de regressão logística binária para preditores independentes de RRM. Na análise univariada, a CF, o uso de isossorbida, FEVE, DDVE e o DSVE avaliados no momento 2 foram associados ao RRM. Em seguida foi realizada a análise multivariada, que incluiu 147 pacientes (94,2% do total) (Tabela 30).

Tabela 30 – Regressão logística binária para preditores independentes de remodelamento reverso mantido.

	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
CF 2 (NYHA)	0,543	0,352 – 0,839	0,006	0,470	0,278 – 0,795	0,005
Uso de nitrato	0,356	0,134 – 0,946	0,038	0,301	0,083 – 1,091	0,068
FEVE 2 (%) *	1,547	1,135 – 2,107	0,006	1,524	0,979 – 2,373	0,062
DDVE 2 (%) *	0,455	0,321 – 0,643	<0,001	0,477	0,333 – 0,683	<0,001
DSVE 2 (%) *	0,495	0,350 – 0,698	<0,001	1,099	0,554 – 2,182	0,786

Análise das variáveis presentes em toda casuística (n = 147 de 156 – 94,2%).

Todos os fatores incluídos nessa análise foram do momento 2.

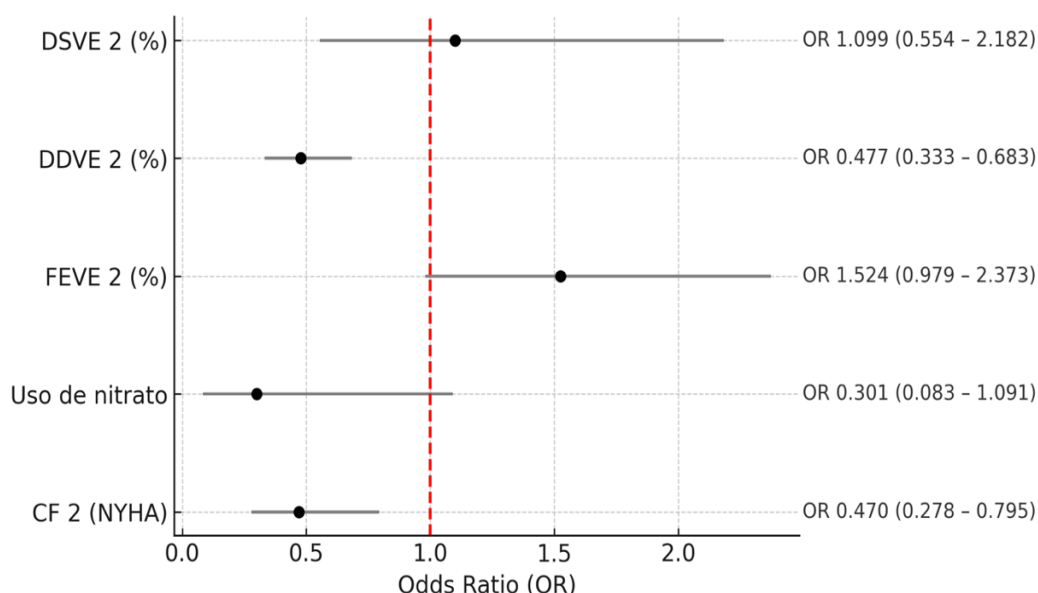
*Todas as variáveis numéricas foram analisadas como quartis (apêndice 2).

+Analisados como categorias: CF, uso de nitrato.

CF: classe funcional; NYHA: New York heart association; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo.

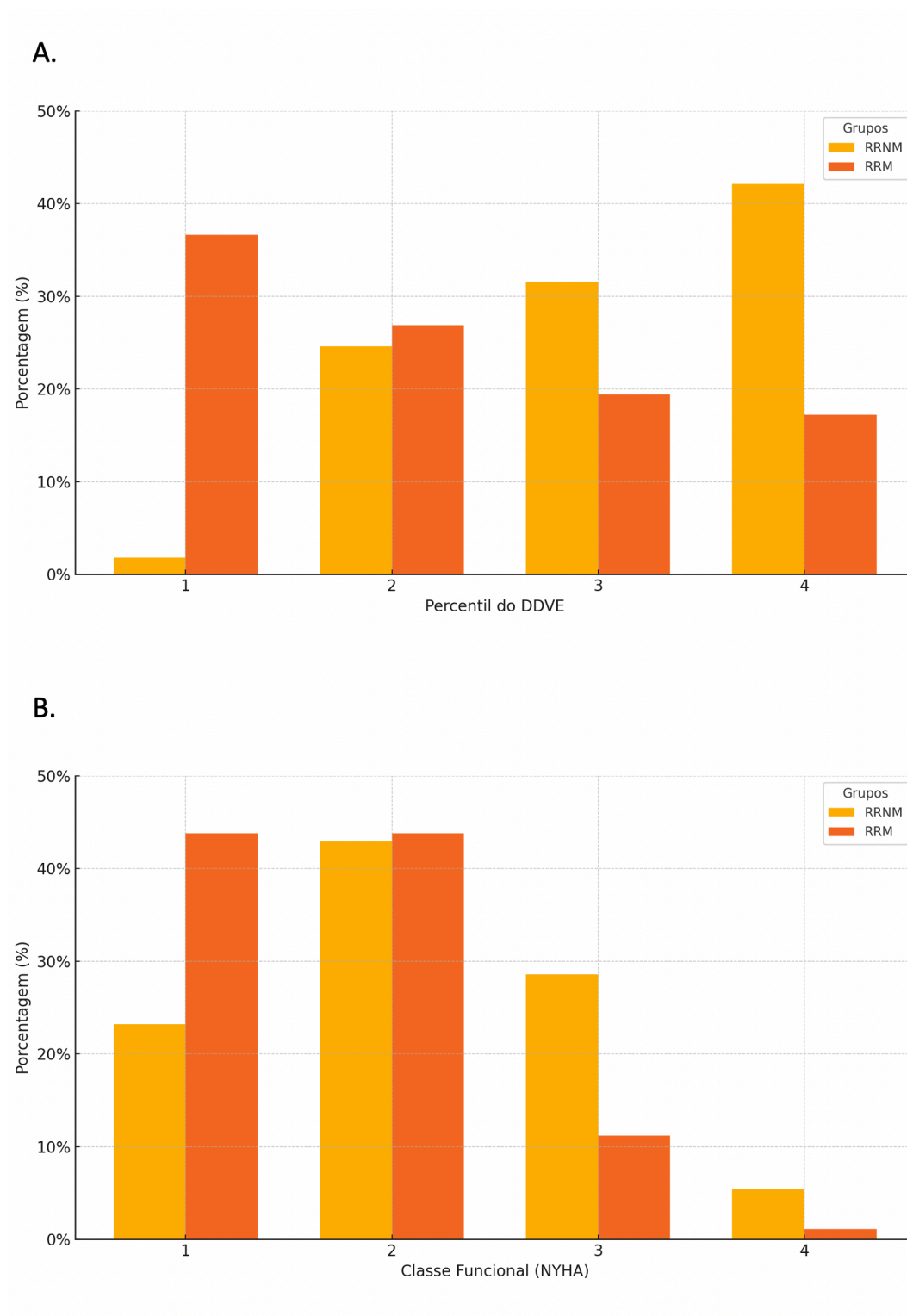
A maior CF (OR 0,567; IC 95% 0,373 – 0,956; p = 0,032) e o maior quartil do DDVE (OR 0,477; IC 95% 0,333 – 0,683; p <0,001), ambos no momento 2, foram associados a menor probabilidade de o paciente apresentar RRM (Figura 18 e 19).

Figura 18 – Preditores independentes de RRM na cardiomiopatia chagásica.



Forest plot dos fatores associados ao remodelamento reverso sustentado em pacientes com cardiomiopatia chagásica e FEVE <40%. Odds ratios (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%) são apresentados para cada variável. A linha vertical tracejada representa OR = 1,0 (ausência de associação). Valores de OR <1,0 indicam menor probabilidade de alcançar RRM, enquanto OR >1,0 indicam maior probabilidade. Preditores independentes significativos: menor classe funcional NYHA (OR 0,470; IC95% 0,278-0,795; p=0,005) e menor diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no segundo ecocardiograma (DDVE2, OR 0,477; IC95% 0,333-0,683; p=0,001). RRM: Remodelamento reverso mantido; CF 2: classe funcional no momento 2; FEVE2: fração de ejeção do ventrículo esquerdo no segundo ecocardiograma; DSVE2: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no segundo ecocardiograma.

Figura 19 - Distribuição das características clínicas no momento 2 entre pacientes com RRM e RRNM.



(A) Distribuição dos pacientes por percentis do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE), estratificados por grupo. Uma proporção maior de pacientes com RRNM encontrava-se no quartil superior do DDVE. (B) Distribuição segundo a classe funcional da New York Heart Association (NYHA). Pacientes com RRM apresentavam-se mais frequentemente nas classes funcionais mais baixas (I–II), enquanto aqueles com RRNM mostraram maior prevalência de sintomas nas classes III–IV. RRM: Remodelamento reverso mantido; RRNM: remodelamento reverso não mantido.

Percentis (Quartis – Q) do DDVE (mm) no 2o ECOTT: Q1: 42 – 52 ; Q2: 53 – 57; Q3: 58 – 61; Q4: 62 – 75

7. DISCUSSÃO

7.1. CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES COM CCDC DESSA COORTE

Semelhantes a trabalhos sobre CCDC publicados mais recentemente, a mediana de idade da população com CCDC estudada foi de 57 (48 – 64) anos e houve uma maior prevalência do sexo masculino (56,5%) na amostra (37, 38, 83). Habitualmente os pacientes que desenvolvem CCDC possuem idade inferior as outras etiologias (38), todavia observamos um envelhecimento desta população quando comparamos com idades médias de trabalhos mais antigos, que era em torno de 45 a 50 anos (30, 84). Acredita-se que o aumento da sobrevida pode ser atribuído ao aprimoramento do conhecimento sobre a história natural da doença, com redução da transmissão vetorial, assim como melhorias nos cuidados médicos (85).

Entre as comorbidades presentes nessa população, a HAS (37,4%) e taquiarritmias atriais (34,0%) foram as mais prevalentes. O aumento da sobrevida dos indivíduos com doença de Chagas (DC) também trouxe uma maior associações com outras patologias que surgem com o envelhecimento (86, 87), sendo a HAS é a mais comum, segundos dados da literatura, assim como nessa amostra. O manejo e o tratamento dessa comorbidade, assim como da DM e DLP, é essencial para a prevenção de doença arterial coronariana (DAC) na CCDC (86, 88, 89), evitando assim um pior do prognóstico. Em relação a prevalência de taquiarritmias atriais, tivemos uma prevalência semelhante a outras populações estudadas com DC e disfunção ventricular (38, 90). Sabe-se que a prevalência de FA em pacientes com DC é maior em comparação com a população sem DC: uma meta-análise de 49 estudos, envolvendo 34.023 pacientes, mostrou que a prevalência de FA na CCDC é o dobro daquela observada na população geral. No entanto, essa prevalência dessa arritmia atrial na CCDC não excede a encontrada em pacientes com outras cardiomiopatias estruturais (24, 91).

Já quando observamos os achados eletrocardiográficos nessa população, o BRD (39,5%), o BDAS (34,4%), a presença de EEVV (30,1%) e bloqueios AV (21,1%) (basicamente as custas do BAV de 1º) foram os mais frequentes. Marcolino *et al* publicaram que o BRD é a anormalidade eletrocardiográfica mais comum na CCDC, aparecendo tanto isoladamente quanto em associação com outras alterações, como o BDAS e EEVV (92). É importante destacar que nenhuma anormalidade eletrocardiográfica é específica da CCDC, nem ocorre em todos os pacientes. O BRD, completo ou incompleto, é encontrado em 10% a 50% dos pacientes infectados pelo *T. cruzi*, variando conforme o estudo. Em contraste, o BRE é raro e está associado a um pior prognóstico (93, 94). A presença desses achados, que são semelhantes ao

da literatura, sugere que a população estudada provavelmente tem a sua disfunção ventricular secundário a CCDC.

Apesar dos pacientes com CCDC habitualmente terem níveis de FC, PAS e PAD inferiores as outras etiologias de ICFER (38, 84), essa população fazia uso de IECA/BRA/NIRA em 88,7% dos casos e de BB em 84,8% no *baseline*. A prevalência do uso da espironolactona (55,0%) e da terapia tripla (46,3%) era baixa no momento 1, com um uso de furosemida em 61,0% dos casos, sugerindo uma população sintomática em sua maioria: apenas 33,8% estava em CF I (NYHA) referida.

7.2. COMPARAÇÃO DOS GRUPOS RRP E RRN COM CCDC

Os dados apresentados na Tabela 1, que descrevem as características basais de 1043 pacientes analisados para a ocorrência ou não de RR do VE, evidenciam diversos aspectos relevantes. Os pacientes com RRP apresentaram idade significativamente maior (mediana: 59 anos; IIQ: 53-66) em comparação aos com RRN (56 anos; IIQ: 47-64; $p < 0,001$). Quanto ao sexo, houve maior prevalência de homens no grupo RRN (58,6%) versus RRP (48,4%; $p = 0,007$). Essa maior frequência masculina no grupo sem reversão alinha-se com a literatura, que consistentemente aponta pior prognóstico para homens com CCDC (95-98). Paralelamente, a associação entre sexo feminino e RRP é bem documentada em outras etiologias de ICFER (99). Ressaltamos a presença de indivíduos mais velhos no grupo RRP com CCDC, já que trabalhos anteriores associam o a melhora da FEVE a pacientes mais jovens (100-102). Quando comparados a outras etiologias, os pacientes chagásicos apresentam um processo inflamatório do miocárdio mais intenso, diferentes graus de bloqueio de ramo, maior taxa de arritmias (atriais e ventriculares), variados graus de BAV, disfunção biventricular, aneurisma apical do VE, formação de trombos e maior incidência de morte súbita; essas características contribuem para taxas de mortalidade mais elevadas em faixas etárias mais jovens entre chagásicos, mesmo com avanços no acesso ao tratamento da ICFER (96, 103, 104). Diante disso, propomos uma hipótese de que talvez o RRP na DC pode refletir uma forma fisiopatologicamente mais branda da CCDC.

Os pacientes com RRP apresentaram FC basal significativamente maior que aqueles com RRN (70 vs. 65 bpm; $p = 0,002$), assim como PAS e PAD basais mais elevadas ($p < 0,001$ para ambos). Essa relação entre parâmetros hemodinâmicos e RRP na ICFER é consistente com evidências prévias: estudos associam FC mais alta, PAS e PAD elevadas a maiores taxas de reversão da disfunção do VE (100, 105). Suporte adicional vem do trabalho de *Ha J. et al*, que

vinculou o controle rigoroso da pressão arterial (PA) ao RRP em ICFER (106). Além disso, pacientes com ICFER e menores níveis pressóricos, tendem a ter um pior prognóstico (107). O papel central da modulação hemodinâmica é ainda evidenciado pelo efeito dos beta-bloqueadores (BB): a redução da FC induzida por essa classe farmacológica promove RRP em ICFER e manutenção da melhora da FEVE (108, 109). Contudo a CCDC tendem a apresentar FC e PA mais baixas em comparação com outras etiologias de ICFER, devido a diversas anormalidades funcionais no controle autonômico (110) – um fator que limita mais o uso de terapias consagradas (como BB em doses plenas) e pode influenciar negamente sua capacidade de alcançar o RRP.

No grupo com RRP, observou-se menor prevalência de alterações no ECG em comparação ao grupo RRN, com diferenças significativas para BDAS, BAV de 1º grau e o número de EEVV no Holter de 24 horas. Em outras etiologias de IC, determinadas alterações eletrocardiográficas têm sido frequentemente associadas à ausência de RRP do VE (111, 112). A presença do BAV de 1º grau, por exemplo, foi associada a maior mortalidade em pacientes com IC, o que poderia justificar sua menor prevalência no grupo RRP (113) e em um estudo sobre a TRC como indutora de RRP, *Di Biase L. et al* demonstraram redução na incidência de arritmias ventriculares em pacientes com ICFER que apresentaram melhora da FEVE (114). Além disso, o alargamento do QRS ou a ausência de sua redução após a TRC está fortemente associada à ausência de RRP (115).

O tratamento com drogas que modificadoras de doença influencia diretamente na ocorrência do RR do VE (101, 116-118). No *baseline* (momento 1), os pacientes com RRP apresentavam menor uso de terapia tripla em comparação ao RRN (30,9% versus 50,4%; $p < 0,001$), sugerindo que a população que evoluiu com o RRP teve mais oportunidade de otimização terapêutica ao longo do tempo — especialmente com a introdução de espirolactona e BB (Figura 4). Esse achado levanta a hipótese de que pode haver um subgrupo de pacientes que não responde adequadamente à terapia tripla, o qual talvez se beneficie de intervenção precoce com inibidores de SGLT2 e/ou NIRA ou de avaliação de novas terapias (119-122). Além disso, o grupo RRN utilizou com mais frequência amiodarona, furosemida e maiores doses de digoxina no *baseline*. Embora essas drogas sejam recomendadas em situações específicas da ICFER, elas não são consideradas modificadoras da doença (123-125) — sendo mais comuns em pacientes sintomáticos ou com complicações arrítmicas (126-129). Em conjunto, esses dados sugerem que os pacientes sem melhora da FEVE apresentavam

maior congestão e mais complicações arrítmicas, compatíveis com uma CCDC mais grave no baseline.

Ao analisar os parâmetros ecocardiográficos no momento 1, identificamos um achado que contrasta com os dados clássicos da literatura sobre RR na cardiomiopatia não-isquêmica: em nossa amostra de CCDC, os pacientes com RRN apresentaram valores mais elevados de DSVE e DDVE. Na literatura, tais parâmetros — que refletem maior gravidade da disfunção ventricular ou maior dilatação do VE no momento basal — não excluem a possibilidade de RRP significativo após tratamento otimizado na cardiopatia dilatada não-isquêmica. Há evidências de que pacientes com dilatação ventricular importante podem evoluir com RRP e melhora funcional do VE, especialmente quando há presença de miocárdio disfuncionante, porém viável — sugerindo potencial de recuperação (45, 66, 101, 130-133). Fatores como a ausência de fibrose extensa e a presença de miocárdio viável são considerados cruciais para essa recuperação (134). A literatura destaca ainda que a avaliação da viabilidade miocárdica, inclusive por métodos como a ressonância magnética cardíaca, é um preditor independente de RR (134).

Diversos fatores estão envolvidos na etiopatogenia da CCDC, mas independentemente do mecanismo inicial de agressão ao miocárdio, a via final comum é caracterizada por uma inflamação crônica local, com intenso infiltrado inflamatório e fibrose miocárdica, tanto reativa quanto reparativa. Como consequência, a função do músculo cardíaco passa a refletir o grau de necrose muscular e sua substituição por tecido fibrótico — processo diretamente relacionado ao prognóstico da CCDC (5, 135). É fundamental destacar que a fibrose miocárdica e a inflamação desempenham um papel central na modificação dos resultados no RRP (136, 137), inclusive com a ressonância magnética cardíaca se consolidando como uma ferramenta não invasiva com potencial para prever o RR do VE pela sua capacidade de estimar a fibrose miocárdica. Estudos demonstram que, na cardiomiopatia dilatada, níveis mais elevados de fibrose se associam negativamente ao RR do VE (138). Nesse contexto, considerando que a CCDC é caracterizada por disfunção ventricular associados ao grau de fibrose (135, 139), e que a presença de fibrose extensa tende a reduzir a chance de RRP, é plausível que o grupo com RRN apresente menor FEVE e maiores valores de DDVE.

7.3. REMODELAMENTO REVERSO POSITIVO SE ASSOCIA A MENOR OCORRÊNCIA DE MORTE POR TODAS AS CAUSAS OU TRANSPLANTE CARDÍACO

Devido às diferenças basais significativas entre os grupos RRP e RRN (Momento 1), realizamos um escore de propensão para minimizar potenciais vieses na análise do desfecho primário. Após o pareamento, obtivemos grupos comparáveis. Ao avaliar a sobrevida dos pacientes com RRP, este grupo teve uma sobrevida maior do que aqueles com RRN. A análise de sobrevida revelou que pacientes com RRP apresentaram sobrevida significativamente maior que aqueles com RRN. Este achado contrasta com um estudo anterior em CCDC que não detectou benefício de sobrevida no RRP (140). Entretanto, destacamos que este trabalho prévio – apesar de um seguimento de 10 anos – incluiu apenas 39 pacientes com RRP, uma amostra limitada que pode ter comprometido o poder estatístico (140). Além disso, nosso achado alinha-se ao consenso na literatura: em outras etiologias de ICFER, a melhora da função do VE associa-se consistentemente a melhores desfechos clínicos (67, 100, 102, 141, 142). E, reforçando a plausibilidade biológica deste benefício, observamos no grupo RRP reduções significativas no DDVE e DSVE no segundo ecocardiograma, sugerindo uma melhora estrutural global, o que pode ter contribuído com a redução do desfecho primário (132).

Em geral, a mortalidade na DC é consequência do comprometimento cardíaco, sendo raramente atribuída a manifestações não cardiovasculares como megaesôfago ou megacólon (143). Portanto, é esperado que pacientes com melhora da função cardíaca – como ocorre no RRP – exibam desfechos clínicos superiores. Nossos resultados confirmam essa premissa: a incidência do desfecho primário foi de apenas 24,7% no grupo RRP versus 48,3% no grupo RRN ($p = 0,001$). A diferença na sobrevida foi igualmente marcante: pacientes com RRN apresentaram sobrevida média estimada de 8,1 anos (IC95%: 7,2–9,1), enquanto aqueles com RRP alcançaram 10,3 anos (IC95%: 9,5–11,1) ($p = 0,002$).

7.4. AVALIAÇÃO DE PREDITORES ASSOCIADOS AO DESFECHO PRIMÁRIO E DESENVOLVIMENTO DE ESCORE DE RISCO DE SOBREVIDA

Nosso estudo identificou seis características clínicas que influenciam a mortalidade em longo prazo de pacientes com CCDC e FEVE < 40%, ordenadas por relevância decrescente: uso de hidralazina no *baseline* (momento 1), presença de RRP, DDVE no *baseline* (momento 1), CF de NYHA no seguimento (momento 2), presença de insuficiência tricúspide no primeiro ECOT e nível de sódio no seguimento (momento 2). Combinando essas variáveis, desenvolvemos um escore de risco que estratificou os pacientes em grupos de baixo e alto risco. Na coorte de desenvolvimento, a mortalidade em 5 anos foi de 8,2% (baixo risco) versus 50,0% (alto risco); em 10 anos, 18,4% contra 68,8%.

O escore de Rassi (30) é o modelo mais utilizado globalmente para risco na doença de Chagas. Sua validação, alta especificidade e aplicabilidade prática (sem cálculos complexos) são méritos reconhecidos. Entretanto, três aspectos merecem reflexão: Primeiro, a CCDC abrange um espectro clínico amplo – de pacientes assintomáticos com alterações isoladas no ECG até ICFER grave. O escore de Rassi incluiu todos esses perfis, mas em nossa população específica (ICFER com FEVE < 40%), os pacientes teriam pontuação mínima de 8 (mulheres) ou 10 (homens) – classificação de risco *moderado* pelo escore de Rassi (mortalidade estimada: 18% em 5 anos; 44% em 10 anos – valores elevados para os pacientes que foram classificados como baixo risco pelo nosso escore) (30). Segundo, mesmo na última visita, apenas 14,9% dos pacientes usavam BB (versus 71,9% com IECA), sem registro de espironolactona – refletindo limitações terapêuticas da época. Terceiro, a análise multivariada original excluiu 21,9% da amostra (30), o que pode ter impactado os resultados (30).

Nosso estudo desenvolveu um escore de risco especificamente para uma população com CCDC de maior gravidade: pacientes com disfunção ventricular estabelecida (33). Na última avaliação da nossa amostra, observamos alta adesão terapêutica: mais de 90% dos pacientes utilizavam BB, aproximadamente 80% faziam uso de IECA ou BRA, e mais de 60% recebiam espironolactona – com terapia tripla em 51,7% do grupo RRP e 56,2% do RRN. A análise multivariada incluiu 162 pacientes (91,0% da amostra total), assegurando robustez metodológica. Semelhante ao escore de Rassi (30), tanto a CF de NYHA quanto o DDVE basal – parâmetros que refletem disfunção global/segmentar e cardiomegalia radiográfica – associaram-se independentemente à mortalidade ou transplante cardíaco. Adicionalmente, o RRP e níveis mais elevados de sódio (momento 2) correlacionaram-se com maior sobrevida, este último alinhado à conhecida associação entre hiponatremia e pior prognóstico na ICFER (144). Já a presença de IT moderada a importante no 1º ECOTT e o uso de hidralazina no *baseline* (momento 1), aumentaram a possibilidade do desfecho primário. Em contrapartida, a presença de IT moderada/grave no primeiro ECOTT e o uso de hidralazina no *baseline* (momento 1) aumentaram o risco do desfecho primário. A IT moderada/grave é reconhecidamente um marcador de mau prognóstico na ICFER (144), enquanto o uso da hidralazina possivelmente indica pacientes com maior gravidade basal (como disfunção renal), contraindicações a IECA/BRA (hipercalemia, pacientes negros) ou sintomas refratários à terapia padrão (145, 146).

Reconhecemos limitações em nosso modelo de risco para mortalidade/transplante cardíaco. Por ser retrospectivo, está sujeito a vieses de confusão, de sobrevivência, dados

ausentes e limitações de generalização. Adicionalmente, a análise com 178 pacientes após escore de propensão pode introduzir viés de seleção. A avaliação do impacto terapêutico foi comprometida pela não padronização dos tratamentos – que variaram conforme manifestações clínicas, gravidade da doença e também evoluíram ao longo do seguimento – embora ajustes para uso de medicamentos não tenham alterado significativamente os resultados, sugerindo influência mínima das terapias. Destaca-se ainda a necessidade de validação externa do escore. Por fim, o recrutamento ao longo de 15 anos sub-representou terapias recentes como inibidores de SGLT2 e inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina. Apesar dessas restrições, acreditamos que este escore representa uma ferramenta atualizada e preditora mais fidedigna de desfechos na população com CCDC e ICFER.

7.5. AVALIAÇÃO DE PREDITORES ASSOCIADOS AO RRP E DESENVOLVIMENTO DE ESCORE DE RISCO DE RRP NA CCDC

Embora múltiplos escores preditivos de RR do VE tenham sido validados em diferentes contextos, como cardiomiopatia dilatada, pós-TRC ou baseados em biomarcadores/ressonância (101, 147, 148), nenhum foi especificamente desenvolvido para CCDC. Esses modelos, que frequentemente combinam variáveis clínicas, ecocardiográficas e biomarcadores (ex.: ST2-R2, L2ANDS2), exibem desempenho consistente (AUC 0.73–0.86) e reforçam a viabilidade da predição de RR (147-149). Nosso estudo propõe preencher essa lacuna ao propor o primeiro escore direcionado à CCDC.

Entre pacientes submetidos a dois ecocardiogramas sequenciais, 21,2% apresentaram melhora da FEVE, enquadrando-se como RRP. A literatura apresenta uma variação considerável nas taxas de RR do VE, oscilando entre 9% e 40% (52, 67, 150-152). Sabidamente, pacientes com etiologia isquêmica possuem menores taxas de recuperação de função VE, pelo nível de fibrose (137, 153). Dada a fisiopatologia da CCDC – caracterizada por fibrose miocárdica difusa –, espera-se que a disfunção ventricular secundária a essa doença exiba taxas menores de RRP, em contraste com etiologias como hipertensiva ou dilatada idiopática (154).

A literatura consistentemente associa o sexo feminino a maiores taxas de RR do VE (45, 52, 102). Em nosso estudo, essa correlação surgiu na análise univariada, mas não persistiu na análise multivariada. Essa divergência pode ter acontecido devido a prevalência de menores valores de DDVE no *baseline* no sexo feminino (sexo masculino: 65,0 mm [IIQ 60,0–70,0] vs. feminino: 62,0 mm [IIQ 62,0–66,0]; $p < 0,001$), sendo o DDVE absoluto no momento 1 um preditor mais forte que o sexo. Padrão semelhante ocorreu com outros preditores clássicos,

como idade, HAS e TRC, que, embora significativos na análise univariada (45, 52, 102, 116, 117, 131), perderam associação independente com o RR após ajuste multivariado, reforçando a predominância de variáveis estruturais diretas na predição.

Os preditores independentemente associados ao remodelamento reverso positivo (RRP) foram: menor uso de terapia tripla no *baseline* (momento 1), menores DDVE e IM leve/ausente no ECOTT basal. Essas variáveis compuseram o *RRP Score*. O escore demonstrou discriminação moderada para predição de RRP, com *C-statistic* de 0,720 na coorte de derivação, valor comparável a modelos preditivos de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo descritos na literatura internacional (101, 155), embora ainda requeira validação externa.

A associação paradoxal entre menor terapia tripla basal e menor probabilidade de RRP sugere dois fenótipos: pacientes com resposta terapêutica preservada (nos quais a otimização pós-diagnóstico impulsiona o RRP) e não respondedores. No grupo RRP, a introdução de BB e espironolactona elevou a terapia tripla de 30,9% (momento 1) para 53,4% (momento 2), aproximando-se da prevalência no grupo RRN (50,4% no momento 1 e 58,9% no momento 2). Esse padrão reforça o papel do BB e dos bloqueadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona na recuperação funcional (45, 66, 156, 157). Concluímos que pacientes com maior margem para otimização terapêutica inicial têm maior potencial para remodelamento reverso positivo (RRP), demandando titulação rápida da terapia para ICFER pós-diagnóstico. Paralelamente, os não respondedores à terapia tripla podem beneficiar-se do início precoce de inibidores de SGLT2 ou ARNI, além de terapias inovadoras direcionadas a outros mecanismos fisiopatológicos da CCDC (119-122).

Identificamos ainda a IM moderada a importante e maiores DDVE, ambos no ECOTT basal, como preditores independentes da ausência de RRP. Essas características – mais frequentes em doença avançada – são consistentes com a literatura (33, 35, 158, 159), sendo sua associação à baixa reversibilidade explicada pela progressão da CCDC. Nessa fase, a fibrose ventricular estabelecida limita a capacidade de RR (155, 160).

A criação de um escore preditivo de RRP na CCDC é crucial para auxiliar clínicos a identificar pacientes com maior probabilidade de resposta à terapia, melhorando a função ventricular e potencialmente reduzindo a mortalidade (101, 147). Considerando o pior prognóstico da CCDC em relação a outras etiologias de ICFER (38), superar a inércia terapêutica torna-se fundamental. Embora a redução direta de hospitalizações pós-RRP não esteja comprovada nesta população (75), a identificação precoce permite intervenções que reduzem mortalidade e transplante cardíaco, conforme demonstrado por nossa sobrevida

significativamente maior no grupo RRP (10,3 vs 8,1 anos). Assim, este escore surge como uma ferramenta estratégica para orientar decisões terapêuticas e otimizar desfechos de longo prazo.

Reconhecemos limitações relevantes no desenvolvimento desse escore. Primeiramente, o desenho observacional retrospectivo e unicêntrico do estudo resultou na exclusão de >50% da amostra inicial na análise multivariada devido a dados incompletos, limitando a generalização. A impossibilidade de dividir a coorte em subgrupos de desenvolvimento/validação exige validação externa para confirmar a utilidade do escore RRP na CCDC. Em segundo lugar, o protocolo terapêutico não incluiu terapias contemporâneas como iSGLT2 ou sacubitril/valsartana. Por fim, a variação metodológica no cálculo da FEVE (Teichholz vs. Simpson) entre os ECOTTs pode ter classificado erroneamente alguns pacientes como RRP ou RRN.

7.6. DESFECHOS CLÍNICOS E A MANUTENÇÃO DO RRP

Sabemos que a obtenção de RR do está associado a um prognóstico mais favorável da ICFER em diversas etiologias (161, 162). No entanto, a evolução natural da ICFER após a melhora da FEVE ainda é pouco compreendida, especialmente na CCDC. Determinar se um paciente que apresentou melhora da função ventricular mantém essa recuperação é crucial, pois influencia diretamente a estratégia de monitoramento e tratamento. Estudos prévios indicam que mesmo sob terapia médica ideal, 28–80% dos pacientes perdem a melhora da FEVE ao longo do tempo (141, 163-166), reforçando que o RR frequentemente representa uma remissão funcional, mas não uma cura definitiva, uma vez que a suspensão ou redução terapêutica tipicamente resulta em recidiva da disfunção ventricular e sintomas (124).

Em nossa coorte de CCDC com 3 ECOTTs consecutivos disponíveis (n = 527 pacientes), 29,6% (156/527) atingiram o RRP no segundo ECOTT, porém apenas 19,1% (100/527) mantiveram RR sustentado (remodelamento reverso mantido – RRM) no terceiro exame. Entre os que inicialmente apresentaram RRP, 35,9% (56/156) tiveram recidiva da disfunção ventricular (remodelamento reverso não mantido – RRNM). Os pacientes que mantiveram o RR do VE eram significativamente mais idosos (59,5 vs. 55,0 anos; p=0.002) e apresentavam maiores FC basais (72 vs. 67 bpm; p=0,009). Como ocorre no RRP (52, 67, 150-152), o RRM possui uma frequência que varia entre os estudo e as etiologias: em uma coorte de 408 pacientes com cardiomiopatia dilatada, apenas 9% mantiveram melhora sustentada da FEVE ($\geq 50\%$) e normalização do DDVE após 8,6 anos, enquanto 37% tiveram recidiva da disfunção ventricular (165). Similarmente, em 2.319 pacientes com ICFER não-isquêmica e

FEVE inicial < 35%, 50% dos que alcançaram FEVE \geq 50% tiveram deterioração funcional em 3,5 anos (141).

Apesar da fibrose miocárdica característica da DC (153, 154, 167), que tipicamente reduz as taxas de RR do VE comparado a outras etiologias, observamos RR em 29,6% de nossa coorte, valor considerado alto para essa etiologia (75). Este achado, aparentemente elevado, reflete um viés de seleção inerente a metodologia desse estudo: ao incluir apenas pacientes com três ECOTTs consecutivos, capturamos naturalmente um subgrupo com evolução menos grave. Nessa amostra, a trajetória do RR do VE subdividiu-se: 64,1% mantiveram recuperação sustentada (RRM), enquanto 35,9% regrediram (RRNM). No estudo TREAD, que relatou uma taxa de recorrência de 40%, a diminuição da FEVE precedeu o aumento dos peptídeos natriuréticos, sugerindo que esse declínio não foi apenas uma variação ecocardiográfica, mas uma recorrência de ICFER (168).

Ao analisar a sobrevida média em nossa população, observamos melhores desfechos clínicos no grupo que mantém a melhora da FEVE – o RRM. Este grupo apresentou uma sobrevida significativamente maior em comparação com aqueles que perdem essa função (RRNM) ou que nunca alcançaram o RR do VE (RRN). Em nosso seguimento de 15 anos, a sobrevida média foi de 10,3 (9,3 – 11,3) anos para o grupo RRM, contrastando com 7,5 (6,2 – 8,8) anos para o RRNM e 7,9 (7,3 – 8,5) anos para o RRN. Esses dados sugerem que pacientes que experimentam uma melhora inicial da FEVE, mas que posteriormente deterioram a função ventricular, apresentam um prognóstico semelhante àqueles que nunca demonstraram melhora.

Essa correlação entre a manutenção da recuperação da FEVE e um melhor prognóstico clínico é um achado consistente na literatura, abrangendo diversas etiologias. Por exemplo, um estudo anterior previu que a recuperação sustentada da FEVE por mais de cinco anos estava associada a uma taxa de sobrevida de 10 anos de 83% (141). Tais resultados são corroborados por uma análise do estudo BEST, que demonstrou que a melhora sustentada da FEVE em 12 meses de seguimento estava ligada a uma maior sobrevida livre de eventos (morte por todas as causas ou hospitalização por IC) em comparação com a melhora transitória, em um seguimento de aproximadamente quatro anos (169). Outro estudo retrospectivo revelou que, embora 57% dos 800 pacientes com ICFER tenham alcançado essa melhora em um acompanhamento mediano de 13 meses, 41% deles apresentaram uma melhora transitória da FEVE. Essa transitoriedade, por sua vez, foi associada

a um risco elevado de morte por todas as causas, transplante cardíaco ou necessidade de dispositivo de assistência ventricular esquerda (170).

Neste amplo estudo longitudinal com pacientes de CCDC e ICFER, demonstramos que o RRM está associado a uma redução de 56% no risco de mortalidade comparado à melhora transitória (RRNM). Esta descoberta não apenas consolida o RRM como marcador prognóstico robusto na DC, mas também o estabelece como alvo terapêutico prioritário - especialmente relevante dada a fisiopatologia única dessa condição, caracterizada por inflamação persistente, disfunção microvascular e fibrose extensa (5).

Este cenário responde a uma questão crucial: mesmo na CCDC, sustentar a recuperação importa mais que alcançá-la. Pacientes com RRM tiveram sobrevida significativamente maior e redução consistente em hospitalizações (46, 163, 164, 171). Essa dicotomia traz implicações práticas imediatas: casos com RRNM exigem monitoramento intensivo e ajustes terapêuticos precoces. Além disso, a sustentabilidade da recuperação ventricular é o verdadeiro marco prognóstico na ICFER (172). Mesmo com a fibrose na DC, nossos dados transcendem etiologias e apontam para um fator prognóstico universal.

O valor prognóstico do BNP em nossa coorte merece destaque: níveis ≥ 200 pg/mL no momento 2 (momento em que foi realizado o segundo ECOTT) do estudo HR de 4,56 para mortalidade ou transplante cardíaco - valor superior até mesmo à ausência de RRM. Esse achado corrobora estudos prévios sobre a utilidade do BNP em diversas etiologias de ICFER (173), estabelecendo seu papel único na CCDC. A fisiopatologia ajuda a explicar essa associação: na DC, a lesão miocárdica crônica e a fibrose progressiva (174) geram estresse parietal persistente e ativação neuro-hormonal contínua, elevando o BNP mesmo quando a FEVE mostra recuperação transitória. Isso reflete a natureza multifacetada da doença, onde a sobrecarga de fluidos e a tensão da parede ventricular (175) fornecem informações prognósticas complementares à avaliação ecocardiográfica tradicional (174, 176).

As principais implicações clínicas desse achado são: (1) monitoramento seriado do BNP pode identificar pacientes candidatos à intensificação terapêutica precoce, antes mesmo da deterioração ecocardiográfica evidente; (2) níveis persistentemente elevados de BNP servem como marcadores de risco residual, demandando reavaliação do manejo mesmo naqueles com melhora funcional aparente (177); (3) e esta capacidade de capturar o estresse miocárdico contínuo consolida o BNP como marcador prognóstico independente da FEVE no acompanhamento de longo prazo da CCDC.

Diante dos achados do nosso estudo, sugerimos utilizar a combinação do status de RRM e dos níveis de BNP no momento 2 para uma estratificação de risco: (1) Baixo risco: RRM com $\text{BNP} < 200 \text{ pg/mL}$; (2) Risco intermediário: RRM com $\text{BNP} \geq 200 \text{ pg/mL}$ ou perda/ausência de RRP (RRNM/RRN) com $\text{BNP} < 200 \text{ pg/mL}$; (3) Alto risco: RRNM/RRN com $\text{BNP} \geq 200 \text{ pg/mL}$. Essa abordagem multimodal pode orientar decisões terapêuticas e estratégias de seguimento, direcionando monitorização mais intensiva e terapia agressiva para pacientes de maior risco (123).

7.7. AVALIAÇÃO DE PREDITORES ASSOCIADOS AO RRM

Pacientes que apresentam RRM têm melhor prognóstico comparados àqueles que perdem a recuperação da função ventricular (RRNM). Diante disso, torna-se crucial identificar preditores clínicos associados à persistência dessa melhora na FEVE. No nosso estudo, quanto maior CF de NYHA no momento 2, ou seja, o paciente mais sintomático, assim como apresentaram um maior do DDVE no segundo ECOTT foram associados a uma maior chance de evoluir com deterioração da FEVE após recuperação inicial.

O DDVE, ou seu volume, é um marcador crucial na avaliação do RR do VE. A literatura demonstra que valores basais elevados de DDVE estão associados a uma menor probabilidade de RR completo e à persistência de dimensões ventriculares aumentadas, mesmo após intervenções clínicas ou cirúrgicas. Embora pacientes com volumes diastólicos finais elevados submetidos à TRC possam apresentar RR significativo, aqueles com maiores volumes iniciais têm, em média, menor chance de normalização completa das dimensões ventriculares e pior sobrevida a longo prazo (178). No contexto da cirurgia valvar mitral, dimensões pré-operatórias aumentadas do VE, especialmente o DDVE, reduzem a probabilidade de normalização das dimensões cardíacas pós-cirurgia (179, 180). Em cardiomiopatias dilatadas, tanto o diâmetro quanto o volume diastólico final do VE são critérios essenciais para definir e monitorar o RR. Reduções significativas nesses parâmetros indicam melhor prognóstico, enquanto valores persistentemente elevados após o tratamento sinalizam maior risco de eventos adversos e menor recuperação funcional completa (181-183). Todos esses estudos corroboram nosso achado.

Além do DDVE, a CF no momento 2 foi um preditor independente associado a manutenção ou não do RR do VE. Este achado reitera a sólida evidência que associa pior classe funcional (especialmente dispneia) na ICFER a maior mortalidade (48, 124, 125, 184), e risco de recidiva da disfunção. m estudo retrospectivo ilustra essa relação: em 133 pacientes

acompanhados por 3 anos após recuperação, um escore incorporando CF da NYHA, BNP e dose de diurético no momento da recuperação demonstrou excelente discriminação de risco para mortalidade por todas as causas (estatística C 0,79), reforçando que mesmo pacientes com RRM mantêm vulnerabilidade clínica (166).

Os preditores associados ao RRM podem aumentar significativamente a probabilidade de alcançar e manter a recuperação do VE, a partir da identificação precoce de pacientes sobre risco de evoluir com queda da FEVE, antes mesmo do aparecimento da disfunção ventricular. Diante desses achados, terapias emergentes merecem investigação específica na CCDC: os inibidores de SGLT2, com seus efeitos antifibróticos e anti-inflamatórios documentados na ICFER (187), apresentam mecanismos promissores para abordar a fisiopatologia única da DC. Paralelamente, o ensaio clínico PARACHUTE-HF em andamento, avaliando sacubitril/valsartana nesta população (122), poderá elucidar se moduladores neurohormonais inovadores podem potencializar a sustentação do RRP. A correlação consistente entre DDVE reduzidos e melhores CF de NYHA com manutenção da recuperação funcional ressalta ainda a importância de programas de rastreamento comunitário em regiões endêmicas, visando identificação precoce de pacientes de risco.

7.8. LIMITAÇÕES

Nossa pesquisa apresenta importantes limitações metodológicas. Primeiro, o desenho retrospectivo introduz potenciais vieses de seleção e informação, inerentes a este tipo de abordagem. Segundo, o caráter unicêntrico pode comprometer a generalização dos resultados para contextos com diferentes protocolos terapêuticos ou perfis populacionais. Terceiro, embora clinicamente relevante, nossa definição da RRP, RRM e RRNM baseiam-se apenas na melhora da FEVE não captura outros aspectos críticos da RR do VE – incluindo alterações na função diastólica, função do ventricular direito ou biomarcadores de estresse miocárdico. Quarto, a ausência de dados quantitativos sobre fibrose miocárdica obtidos por ressonância magnética cardíaca limita nossa capacidade de explorar os mecanismos subjacentes aos padrões diferenciais de recuperação observados.(139, 188).

7.9. DIREÇÕES FUTURAS

Estudos futuros deverão superar as limitações identificadas através de: (1) desenhos prospectivos multicêntricos com protocolos ecocardiográficos padronizados, mitigando vieses retrospectivos; (2) incorporação de imagem multimodal, particularmente ressonância

magnética cardíaca com mapeamento T1 e realce tardio de gadolínio para quantificação de fibrose; (3) integração de painéis de biomarcadores capazes de identificar assinaturas moleculares associadas à sustentação (RRM) versus perda da remodelação reversa (RRNS); e (4) desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas à fisiopatologia única CCDC. Em paralelo, torna-se imperativo investigar o impacto das novas terapias para IC – especialmente inibidores de SGLT2 e futuros agentes farmacológicos – na probabilidade de alcançar e manter RR do VE quando instituídas precocemente nesta população.

8. CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que o RRP está associado a melhor sobrevida livre de eventos (mortalidade por todas as causas e transplante cardíaco) em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40%. Esses achados reforçam o papel do RRP como marcador prognóstico relevante nessa população e apontam para seu potencial como ferramenta adicional na estratificação de risco e no acompanhamento clínico desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chao C, Leone JL, Vigliano CA. Chagas disease: Historic perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(5):165689.
2. Echavarría NG, Echeverría LE, Stewart M, Gallego C, Saldarriaga C. Chagas Disease: Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100507.
3. Bocchi EA. Exercise training in Chagas' cardiomyopathy: trials are welcome for this neglected heart disease. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):782-4.
4. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(6):33-43.
5. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(12):1510-24.
6. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DA, et al. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(2):e0003540.
7. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):e52-4.
8. Traina MI, Sanchez DR, Hernandez S, Bradfield JS, Labedi MR, Ngab TA, et al. Prevalence and Impact of Chagas Disease Among Latin American Immigrants With Nonischemic Cardiomyopathy in Los Angeles, California. *Circ Heart Fail.* 2015;8(5):938-43.
9. Dias JC, Ramos AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. [Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015]. *Epidemiol Serv Saude.* 2016;25(spe):7-86.

10. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
11. Benziger CP, do Carmo GAL, Ribeiro ALP. Chagas Cardiomyopathy: Clinical Presentation and Management in the Americas. *Cardiol Clin.* 2017;35(1):31-47.
12. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(5):456-66.
13. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. [I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2 Suppl 3):1-48.
14. Ribeiro AL, Rocha MO. [Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998;31(3):301-14.
15. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(6):434-42.
16. DIAS E, LARANJA FS, MIRANDA A, NOBREGA G. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation.* 1956;14(6):1035-60.
17. Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):483-7.
18. García-Álvarez A, Sitges M, Regueiro A, Poyatos S, Jesus Pinazo M, Posada E, et al. Myocardial deformation analysis in Chagas heart disease with the use of speckle tracking echocardiography. *J Card Fail.* 2011;17(12):1028-34.
19. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1989;22(3):147-56.
20. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375(9723):1388-402.
21. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira Barretto AC, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(1):59-62.
22. Marin-Neto JA, Rassi A, Oliveira GMM, Correia LCL, Ramos Júnior AN, Luquetti AO, et al. SBC Guideline on the Diagnosis and Treatment of Patients with Cardiomyopathy of Chagas Disease - 2023. *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(6):e20230269.
23. Grupi CJ, Moffa PJ, Barbosa SA, Sanches PC, Barragan Filho EG, Bellotti GM, et al. Holter monitoring in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):835-40.

24. Rojas LZ, Glisic M, Pletsch-Borba L, Echeverría LE, Bramer WM, Bano A, et al. Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006567.
25. Rassi A, Rassi SG. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):75-96.
26. Sternick EB, Martinelli M, Sampaio R, Gerken LM, Teixeira RA, Scarpelli R, et al. Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(1):113-6.
27. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(11 Pt 2):1944-6.
28. Barbosa MP, da Costa Rocha MO, de Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro AL. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace*. 2013;15(7):957-62.
29. Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JI, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Rassi A. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):324-49.
30. Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
31. de Souza AC, Salles G, Hasslocher-Moreno AM, de Sousa AS, Alvarenga Americano do Brasil PE, Saraiva RM, et al. Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chaga's heart disease. *Int J Cardiol*. 2015;187:700-4.
32. Di Lorenzo Oliveira C, Nunes MCP, Colosimo EA, de Lima EM, Cardoso CS, Ferreira AM, et al. Risk Score for Predicting 2-Year Mortality in Patients With Chagas Cardiomyopathy From Endemic Areas: SaMi-Trop Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(6):e014176.
33. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1124-31.
34. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart*. 2004;90(6):655-60.

35. Ralston K, Zaidel E, Acquatella H, Barbosa MM, Narula J, Nakagama Y, et al. WHF Recommendations for the Use of Echocardiography in Chagas Disease. *Glob Heart*. 2023;18(1):27.
36. Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115(9):1101-8.
37. Issa VS, Ayub-Ferreira SM, Schroyens M, Chizzola PR, Soares PR, Lage SHG, et al. The course of patients with Chagas heart disease during episodes of decompensated heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1460-71.
38. Shen L, Ramires F, Martinez F, Bodanese LC, Echeverría LE, Gómez EA, et al. Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared With Other Nonischemic and Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017;10(11).
39. Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira Junior MT, Scipioni A, Strunz-Cassaró C, Ramirez JA, et al. Why do patients with chagasic cardiomyopathy have worse outcomes than those with non-chagasic cardiomyopathy? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6):358-62.
40. Chudý M, Goncalvesová E. Prediction of Left Ventricular Reverse Remodelling: A Mini Review on Clinical Aspects. *Cardiology*. 2022;147(5-6):521-8.
41. Saraon T, Katz SD. Reverse Remodeling in Systolic Heart Failure. *Cardiol Rev*. 2015;23(4):173-81.
42. Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):83-96.
43. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10166):61-73.
44. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure--mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(3):147-57.
45. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Heywood JT, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J*. 2012;163(1):49-56.e2.
46. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):719-34.

47. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
48. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
49. Stevenson LW. Heart failure with better ejection fraction: a modern diagnosis. *Circulation*. 2014;129(23):2364-7.
50. Givertz MM, Mann DL. Epidemiology and natural history of recovery of left ventricular function in recent onset dilated cardiomyopathies. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):321-30.
51. Gulati G, Udelson JE. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Is it Possible to Escape One's Past? *JACC Heart Fail*. 2018;6(9):725-33.
52. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival: Results From the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(7).
53. Huang H, Liu J, Lei M, Yang Z, Bao K, Li Q, et al. A Universal New Definition of Heart Failure With Improved Ejection Fraction for Patients With Coronary Artery Disease. *Front Physiol*. 2021;12:770650.
54. Pfeffer MA. Mechanistic lessons from the SAVE Study. Survival and Ventricular Enlargement. *Am J Hypertens*. 1994;7(9 Pt 2):106S-11S.
55. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2782-95.
56. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Hildebrandt PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2072-80.
57. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(5):1154-61.
58. Dhingra NK, Mistry N, Puar P, Verma R, Anker S, Mazer CD, et al. SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4693-700.

59. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(13):e012272.
60. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E, Kutiyifa V, Ruwald AC, Sherazi S, et al. Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation.* 2014;130(25):2278-86.
61. António N, Teixeira R, Coelho L, Lourenço C, Monteiro P, Ventura M, et al. Identification of 'super-responders' to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace.* 2009;11(3):343-9.
62. Tian Y, Zhang P, Li X, Gao Y, Zhu T, Wang L, et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2013;15(10):1499-506.
63. Nadruz W, West E, Santos M, Skali H, Groarke JD, Forman DE, et al. Heart Failure and Midrange Ejection Fraction: Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes. *Circ Heart Fail.* 2016;9(4):e002826.
64. de Groote P, Fertin M, Duva Pentiah A, Goéminne C, Lamblin N, Bauters C. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after β -blocker therapy. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):434-9.
65. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1615-23.
66. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(13):1468-76.
67. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, et al. Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):510-8.
68. Benchimol-Barbosa PR. Cardiac remodeling and predictors for cardiac death in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' heart disease: a mathematical model for progression of myocardial damage. *Int J Cardiol.* 2009;131(3):435-8.

69. Dávila DF, Rossell O, de Bellabarba GA. Pathogenesis of chronic chagas heart disease: parasite persistence and autoimmune responses versus cardiac remodelling and neurohormonal activation. *Int J Parasitol.* 2002;32(1):107-9.
70. Bestetti RB. Predictors of unfavourable prognosis in chronic Chagas' disease. *Trop Med Int Health.* 2001;6(6):476-83.
71. Arnold RH, Kotlyar E, Hayward C, Keogh AM, Macdonald PS. Relation between heart rate, heart rhythm, and reverse left ventricular remodelling in response to carvedilol in patients with chronic heart failure: a single centre, observational study. *Heart.* 2003;89(3):293-8.
72. Boccanelli A, Mureddu GF, Cacciatore G, Clemenza F, Di Lenarda A, Gavazzi A, et al. Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(1):68-76.
73. Araújo EF, Chamlian EG, Peroni AP, Pereira WL, Gandra SM, Rivetti LA. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29(1):31-6.
74. Figueiredo CS, de Melo RMV, Viana TT, de Jesus AGQ, da Silva TC, da Silva VM, et al. Clinical and echocardiographic characteristics after six months of sacubitril/valsartan in Chagas heart disease - A case series. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):429-36.
75. Nakazone MA, Otaviano AP, Machado MN, Bestetti RB. Does left ventricular reverse remodeling influence long-term outcomes in patients with Chagas cardiomyopathy? *Cardiol J.* 2022;29(1):44-52.
76. Committee WE. Control of Chagas disease. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2002;905:i-vi, 1-109, back cover.
77. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):210-8.
78. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.
79. Coutinho GF, Garcia AL, Correia PM, Branco C, Antunes MJ. Negative impact of atrial fibrillation and pulmonary hypertension after mitral valve surgery in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation: a 20-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(4):548-55; discussion 55-6.

80. Pan CT, Wu XM, Tsai CH, Chang YY, Chen ZW, Chang CC, et al. Hemodynamic and Non-Hemodynamic Components of Cardiac Remodeling in Primary Aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:646097.
81. Yokoyama H, Shishido K, Tobita K, Moriyama N, Murakami M, Saito S. Impact of age on mid-term clinical outcomes and left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Cardiol*. 2021;77(3):254-62.
82. Huang HT, Huang JL, Lin PL, Lee YH, Hsu CY, Chung FP, et al. Clinical impacts of sacubitril/valsartan on patients eligible for cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail*. 2022;9(6):3825-35.
83. The prognostic value of health-related quality of life in patients with Chagas heart disease - PubMed. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2019 Jan;28(1).
84. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial - PubMed. *Circulation Heart failure*. 2010 Jan;3(1).
85. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis - PubMed. *Acta tropica*. 2014 Feb;130.
86. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients - PubMed. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009 Nov-Dec;42(6).
87. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007 - PubMed. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012;6(2).
88. Frequency of hypertension in patients with chronic Chagas disease and its consequences on the heart: a clinical and pathological study - PubMed. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2007 Sep;89(3).
89. [Clinical relationship between Chagas' disease and primary arterial hypertension at an outpatient referral service] - PubMed. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1998 Jun;70(6).
90. The course of patients with Chagas heart disease during episodes of decompensated heart failure - PubMed. *ESC heart failure*. 2021 Apr;8(2).
91. The Prevalence of Atrial Fibrillation and Conduction Abnormalities in Chagas' Disease: A Meta-Analysis - PubMed. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2016 Feb;27(2).
92. Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients - PubMed. *Global heart*. 2015 Sep;10(3).

93. Electrocardiographic abnormalities in *Trypanosoma cruzi* seropositive and seronegative former blood donors - PubMed. PLoS neglected tropical diseases. 2013;7(2).
94. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community - PubMed. Circulation. 1987 Jun;75(6).
95. Mortality due to Chagas disease in Brazil according to a specific cause - PubMed. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2014 Sep;91(3).
96. Simões TC, Borges LF, Assis ACPd, Silva MV, Santos Jd, Meira KC. Chagas disease mortality in Brazil: A Bayesian analysis of age-period-cohort effects and forecasts for two decades. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2018/09;12(9).
97. Predictors of unfavourable prognosis in chronic Chagas' disease - PubMed. Tropical medicine & international health : TM & IH. 2001 Jun;6(6).
98. [The evolution of chronic chagasic cardiopathy. I. The influence of parasitemia] - PubMed. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1992 Apr-Jun;25(2).
99. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction - PubMed. JACC Heart failure. 2019 Sep;7(9).
100. Zhang X, Sun Y, Zhang Y, Chen F, Dai M, Si J, et al. Characteristics and outcomes of heart failure with recovered left ventricular ejection fraction. ESC Heart Failure. 2021/12/01;8(6).
101. Lupón J, Gaggin HK, Antonio Md, Domingo M, Galán A, Zamora E, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. International Journal of Cardiology. 2015/04/01;184.
102. Ghimire A, Fine N, Ezekowitz JA, Howlett J, Youngson E, McAlister FA. Frequency, predictors, and prognosis of ejection fraction improvement in heart failure: an echocardiogram-based registry study. European Heart Journal. 2019/07/07;40(26).
103. Marin-Neto JA, Cunha-Neto Ec, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. Circulation. 2007-03-06;115(9).
104. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study - PubMed. Cardiology. 1994;84(4-5).
105. Beta-blockers are associated with reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy and mid-range ejection fraction - PubMed. American heart journal plus : cardiology research and practice. 10/07/2021;11.

106. The Association Between On-treatment Ambulatory Central Blood Pressure and Left Ventricular Reverse Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction - PubMed. International journal of heart failure. 06/19/2023;5(3).
107. Arundel C, Lam PH, Gill GS, Patel S, Panjra G, Faselis C, et al. Systolic Blood Pressure and Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2019/06/06;73(24).
108. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Tohyama T, Funakoshi K, Higo T, et al. Beta-blockers are associated with reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy and mid-range ejection fraction. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. 2021/11;11.
109. Belfort DdSP, Bocchi EA, Cafezeiro CRF, Wanderley MRB, Salemi VMC, Rocon C, et al. Carvedilol as Single Therapy for Heart Failure With Improved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial (CATHEDRAL-HF). JACC: Heart Failure. 2025/05/14.
110. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. American Heart Journal. 1991/06/01;121(6).
111. Choi J-O, Kim EY, Lee GY, Lee S-C, Park SW, Kim D-K, et al. Predictors of Left Ventricular Reverse Remodeling and Subsequent Outcome in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. Circulation Journal. 2013;77(2).
112. Sze E, Samad Z, Dunning A, Campbell KB, Loring Z, Atwater BD, et al. Cardiomyopathy Patients with Left Bundle Branch Block Exhibit Significantly Less Left Ventricular Functional Recovery on Medical Therapy. Journal of the American College of Cardiology. 2018/01/01;71(3).
113. Crisel RK, Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA. First-degree atrioventricular block is associated with heart failure and death in persons with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. European Heart Journal. 2011/08;32(15).
114. Antiarrhythmic Effect of Reverse Ventricular Remodeling Induced by Cardiac Resynchronization Therapy: The InSync ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Italian Registry. Journal of the American College of Cardiology. 2008/10/28;52(18).
115. Pilecky D, Duray GZ, Elsner D, Israel CW, Erath-Honold JW, Vamos M, et al. Association between electrical and mechanical remodeling after cardiac resynchronization therapy: systematic review and meta-analysis of observational studies. Heart Failure Reviews 2022 27:6. 2022-06-07;27(6).
116. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative Evaluation of Drug or Device Effects on Ventricular Remodeling as Predictors of

Therapeutic Effects on Mortality in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: a Meta-analytic Approach. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010/07/07;56(5).

117. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2366-73.

118. Bayard G, Costa AD, Pierrard R, Roméyer-Bouchard C, Guichard JB, Isaaz K. Impact of sacubitril/valsartan on echo parameters in heart failure patients with reduced ejection fraction a prospective evaluation. *International Journal of Cardiology Heart & Vasculture*. 2019/12;25.

119. Maizels L, Wasserstrum Y, Fishman B, Segev A, Ben-Nun D, Younis A, et al. Characterization of heart failure patients with reverse left ventricular remodelling post-angiotensin receptor blockers/neprilysin inhibitors therapy. *ESC Heart Failure*. 2022/06/01;9(3).

120. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. 2020/09/19;396(10254).

121. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet*. 2020/07/11;396(10244).

122. Edimar Alcides Bocchi M, PhD, Luis E. Echeverria M, Caroline Demacq P, PhD, Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva M, PhD, Lilian Mazza Barbosa F, Lu-May Chiang P, et al. Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril in Chronic Chagas Cardiomyopathy: Rationale and Design of the PARACHUTE-HF Trial. *Heart Failure*. 2024-8-1;12(8).

123. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023/10/01;44(37).

124. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022-05-03;145(18).

125. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021-06-14;116.

126. Wijetunga M, Strickberger SA, Trial AVIDR. Amiodarone versus Implantable Defibrillator (AMIOVIRT): background, rationale, design, methods, results and implications. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(4):452-6.

127. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2005-01-20;352(3).

128. Julian D, Camm A, Frangin G, Janse M, Munoz A, Schwartz P, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *The Lancet*. 1997/03/08;349(9053).

129. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1707-12.

130. Goh ZM, Javed W, Shabi M, Klassen JRL, Saunderson CED, Farley J, et al. Original research: Early prediction of left ventricular function improvement in patients with new-onset heart failure and presumed non-ischaemic aetiology. *Open Heart*. 2023;10(2).

131. Schöps LB, Sengeløv M, Modin D, Jørgensen PG, Bruun NE, Fritz-Hansen T, et al. Parameters associated with improvement of systolic function in patients with heart failure. *Heart*. 2024-01-01;110(1).

132. Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Aleong R, Chugh H, et al. Left Ventricular Diameter and Risk Stratification for Sudden Cardiac Death. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2014/10;3(5).

133. Bhat PK, Ashwath ML, Rosenbaum DS, Costantini O. Usefulness of Left Ventricular End-Systolic Dimension by Echocardiography to Predict Reverse Remodeling in Patients With Newly Diagnosed Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction. *American Journal of Cardiology*. 2012/07/01;110(1).

134. Bello D, Shah DJ, Farah GM, Luzio SD, Parker M, Johnson MR, et al. Gadolinium Cardiovascular Magnetic Resonance Predicts Reversible Myocardial Dysfunction and

Remodeling in Patients With Heart Failure Undergoing β -Blocker Therapy. *Circulation*. 2003-10-21;108(16).

135. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577-87.

136. Ravassa S, Lupón J, López B, Codina P, Domingo M, Revuelta-López E, et al. Prediction of Left Ventricular Reverse Remodeling and Outcomes by Circulating Collagen-Derived Peptides. *JACC Heart Fail*. 2023;11(1):58-72.

137. Wilcox JE, Fonarow GC, Ardehali H, Bonow RO, Butler J, Sauer AJ, et al. "Targeting the Heart" in Heart Failure: Myocardial Recovery in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2015-09;3(9).

138. Ota S, Orii M, Nishiguchi T, Yokoyama M, Matsushita R, Takemoto K, et al. Implications of multiple late gadolinium enhancement lesions on the frequency of left ventricular reverse remodeling and prognosis in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021;23(1).

139. Uellendahl M, Siqueira MEMd, Calado EB, Kalil-Filho R, Sobral D, Ribeiro C, et al. Cardiac Magnetic Resonance-Verified Myocardial Fibrosis in Chagas Disease: Clinical Correlates and Risk Stratification. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016-11;107.

140. Nakazone MA, Otaviano AP, Machado MN, Bestetti RB. Does left ventricular reverse remodeling influence long-term outcomes in patients with Chagas cardiomyopathy? *Cardiol J*. 2020.

141. HAMMER Y, YOSEF M, KHALATBARI S, AARONSON KD. Heart Failure With Recovered Ejection Fraction in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: Characteristics, Outcomes, and Long-term Follow-up. *Journal of Cardiac Failure*. 2023/12/01;29(12).

142. Wilson Nadruz J, West E, Santos M, Skali H, Groarke JD, Forman DE, et al. Heart Failure and Mid-Range Ejection Fraction: Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes. *Circulation Heart failure*. 2016/04;9(4).

143. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *International Journal of Cardiology*. 1994/01/01;43(1).

144. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, Kashani KB, Riaz I, Rangaswami J, et al. Hyponatremia in Heart Failure: Pathogenesis and Management. *Current Cardiology Reviews*. 2019/09;15(4).

145. Nyolczas N, Dékány M, Muk B, Szabó B. Combination of Hydralazine and Isosorbide-Dinitrate in the Treatment o. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017.
146. Al-Mohammad A. Hydralazine and nitrates in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2019/08/01;6(4).
147. Lupón J, Wijk SS-v, Januzzi JL, Antonio Md, Gaggin HK, Pfisterer M, et al. Prediction of survival and magnitude of reverse remodeling using the ST2-R2 score in heart failure: A multicenter study. *International Journal of Cardiology*. 2016/02/01;204.
148. Brunet-Bernard A, Maréchaux S, Fauchier L, Guiot A, Fournet M, Reynaud A, et al. Combined Score Using Clinical, Electrocardiographic, and Echocardiographic Parameters to Predict Left Ventricular Remodeling in Patients Having Had Cardiac Resynchronization Therapy Six Months Earlier. *American Journal of Cardiology*. 2014/06/15;113(12).
149. Park J-H, Negishi K, Grimm RA, Popovic Z, Stanton T, Wilkoff BL, et al. Echocardiographic Predictors of Reverse Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy and Subsequent Events. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013-November;6(6).
150. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, et al. Heart Failure with Recovered Ejection Fraction: Clinical Description, Biomarkers, and Outcomes. *Circulation*. 2014/06/06;129(23).
151. Punnoose LR, Givertz MM, Lewis EF, Pratibhu P, Stevenson LW, Desai AS. Heart Failure With Recovered Ejection Fraction: A Distinct Clinical Entity. *Journal of Cardiac Failure*. 2011/07/01;17(7).
152. Chang K-W, Beri N, Nguyen NH, Arbit B, Fox S, Mojaver S, et al. Heart Failure With Recovered Ejection Fraction in African Americans: Results From the African-American Heart Failure Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2018/05/01;24(5).
153. Leancă SA, Afrăsânie I, Crișu D, Matei IT, Duca ȘT, Costache AD, et al. Cardiac Reverse Remodeling in Ischemic Heart Disease with Novel Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Life*. 2023/04;13(4).
154. Yau R, Petersen D, Westrom S, Fabbri S, Chiong JR. Reverse Cardiac Remodeling: Implication of the Etiology. *Journal of Cardiac Failure*. 2010/08/01;16(8).
155. Pérez-Rodon J, Galve E, Pérez-Bocanegra C, Soriano-Sánchez T, Recio-Iglesias J, Domingo-Baldrich E, et al. A risk score to predict the absence of left ventricular reverse remodeling: Implications for the timing of ICD implantation in primary prevention. *Journal of Cardiology*. 2018/05/01;71(5).

156. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):1060-6.
157. Khattar RS, Senior R, Soman P, van der Does R, Lahiri A. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: Comparative and combined effects of captopril and carvedilol. *Am Heart J*. 2001;142(4):704-13.
158. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018-09-18;138(12).
159. Pereira JM, Magnani EdF, Tanaka DM, Damasceno TR, Oliveira RDdB, Carvalho EEVd, et al. Impact of cardiac structure and function on exercise intolerance in Chagas cardiomyopathy: Insights from CPET and echocardiography. *International Journal of Cardiology*. 2024/12/01;416.
160. Marin-Neto JA, Jr AR, Oliveira GMM, Correia LCL, Júnior ANR, Luquetti AO, et al. Diretriz da SBC sobre Diagnóstico e Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas – 2023 - ABC Cardiol. *Arq Bras Cardiol*. 2023-06-16;120(6).
161. Koitabashi N, Kass DA, Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cardiology* 2012 9:3. 2011-12-06;9(3).
162. Mechanisms of myocardial reverse remodelling and its clinical significance: A scientific statement of the ESC Working Group on Myocardial Function. *European Journal of Heart Failure*. 2024;26(7).
163. Furquim SR, Ferreira JCLA, Mario ADS, Biselli B, Gomes BR, Chizzola PR, et al. Is it important to maintain the reverse remodeling? *European Heart Journal*. 2020/11/01;41(Supplement_2).
164. Esteves AF, Marinheiro R, Fonseca M, Farinha JM, Pinheiro A, Ferreira J, et al. Predictors of relapse after improved ejection fraction in patients with heart failure. *European Heart Journal*. 2020/11/01;41(Supplement_2).
165. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, Negri F, Pinamonti B, Barbati G, et al. Persistent Recovery of Normal Left Ventricular Function and Dimension in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy During Long-Term Follow-up: Does Real Healing Exist? *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2015/01;4(1).

166. Perry AS, Mudigonda P, Huang GS, Qureshi B, Cheng RK, Levy WC, et al. Long-Term Outcomes and Risk Stratification of Patients With Heart Failure With Recovered Ejection Fraction. *American Journal of Cardiology*. 2022/06/15;173.
167. Ferreira RR, Abreu RdS, Vilar-Pereira G, Degraive W, Meuser-Batista M, Ferreira NVC, et al. TGF- β inhibitor therapy decreases fibrosis and stimulates cardiac improvement in a pre-clinical study of chronic Chagas' heart disease. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2019/07;13(7).
168. Halliday BP, Cleland JGF. Maintaining Success for Patients With Dilated Cardiomyopathy and Remission of Heart Failure. *JACC: Basic to Translational Science*. 2022/05;7(5).
169. Kirk JV, Fudim M, Green CL, Karra R. Heterogeneous outcomes of heart failure with better ejection fraction. *Journal of cardiovascular translational research*. 2020/04;13(2).
170. Manca P, Stolfo D, Merlo M, Gregorio C, Cannatà A, Ramani F, et al. Transient versus persistent improved ejection fraction in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2022/07/01;24(7).
171. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, Luz PLd, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994-Dec;90(6).
172. Furquim SR, Bocchi EA, Lira MTSdS, Wanderley MRdB, Marchi DCd, Maciel PC, et al. Predictors of sustained reverse remodelling in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2025/06/01;12(3).
173. Thomas M. Maddox M, MSc, FACC, James L. Januzzi J, MD, FACC, Larry A. Allen M, MHS, FACC, Khadijah Breathett M, MS, FACC, Sara Brouse P, BCCP, BCPS, FACC, Javed Butler M, MBA, MPH, FACC, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024-4-16;83(15).
174. Sherbuk JE, Okamoto EE, Marks MA, Fortuny E, Clark EH, Galdos-Cardenas G, et al. BNP, NTproBNP, CMBK, and MMP-2 predict mortality in severe Chagas cardiomyopathy. *Global heart*. 2015/09;10(3).
175. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *American Journal of Cardiology*. 2005/04/15;95(8).

176. Bocchi EA, Guimarães GV, Romero CE, Sato PK, Freitas VLTd, Kanashiro EHY, et al. Assessment of biomarkers and clinical parameters as predictors of survival in patients with chagasic heart failure. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 18 de dez. de 2023;17(12).
177. Jia X, Rifai MA, Hoogeveen R, Echouffo-Tcheugui JB, Shah AM, Ndumele CE, et al. Association of Long-term Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Incident Heart Failure and Death. *JAMA Cardiology*. 2023/03/01;8(3).
178. Galloo X, Stassen J, Hirasawa K, Chimed S, Cosyns B, Marsan NA, et al. Impact of baseline left ventricular volume on left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2022/06/01;19(6).
179. Athanasopoulos LV, McGurk S, Khalpey Z, Rawn JD, Schmitto JD, Wollersheim LW, et al. Usefulness of Preoperative Cardiac Dimensions to Predict Success of Reverse Cardiac Remodeling in Patients Undergoing Repair for Mitral Valve Prolapse. *American Journal of Cardiology*. 2014/03/15;113(6).
180. Hibino M, Dhingra NK, Chan V, Mazer CD, Teoh H, Quan A, et al. Stage-based approach to predict left ventricular reverse remodeling after mitral repair. *Clinical Cardiology*. 2022 Jun 24;45(9).
181. Amorim S, Rodrigues J, Campelo M, Moura B, Martins E, Macedo F, et al. Left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy- maintained subclinical myocardial systolic and diastolic dysfunction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2016 33:5. 2016-12-24;33(5).
182. Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T, Okawa M, Yamasaki N, Kitaoka H, et al. Effect of Left Ventricular Reverse Remodeling on Long-Term Prognosis After Therapy With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers and β Blockers in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*. 2011/04/01;107(7).
183. Matsumura Y, Hoshikawa-Nagai E, Kubo T, Yamasaki N, Furuno T, Kitaoka H, et al. Left Ventricular Reverse Remodeling in Long-Term (>12 Years) Survivors With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*. 2013/01/01;111(1).
184. Stewart GC, Kittleson MM, Patel PC, Cowger JA, Patel CB, Mountis MM, et al. INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) Profiling Identifies Ambulatory Patients at High Risk on Medical Therapy After Hospitalizations for Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2016-November;9(11).

185. Alvarez-Alvarez B, García-Seara J, Martínez-Sande JL, Rodríguez-Mañero M, López XAF, González-Melchor L, et al. Long-term cardiac reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Journal of Arrhythmia*. 2021/06;37(3).
186. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-e209.
187. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-9.
188. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015/01/14;17(1).

APÊNDICES

Apêndice A – Quartis das variáveis numéricas com potencial de impacto na sobrevida livre de eventos.

Apêndice A – Quartis das variáveis numéricas com potencial de impacto na sobrevida livre de eventos.

	Q1	Q2	Q3	Q4
DDVE (mm) no 1º ECO	46 – 57	58 – 61	62 – 66	67 – 86
Sódio (mEq/L) (Momento 2)	131 – 137	138 – 139	140 – 141	142 – 145

Q: quartil

DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo;

Apêndice B – Quartis das variáveis numéricas com potencial de impacto no remodelamento reverso mantido

Apêndice B – Quartis das variáveis numéricas com potencial de impacto no remodelamento reverso mantido

	Q1	Q2	Q3	Q4
FEVE (%) no 2º ECOTT	20 – 39	40 – 40	41 – 45	46 – 71
DDVE (mm) no 2º ECOTT	42 – 52	53 – 57	58 – 61	62 – 75
DSVE (mm) no 2º ECOTT	28 – 39	40 – 44	45 – 49	50 – 68

Q: quartil

FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo;

DSVE: diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo.

Apêndice C – Artigo publicado

RESEARCH ARTICLE

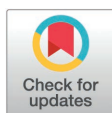
Left ventricular reverse remodeling: A predictor of survival in chagasic cardiomyopathy patients with a reduced ejection fraction

Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira^{1,2*}, Silas Ramos Furquim, Daniel Catto de Marchi, Pamela Camara Maciel, Rafael Cavalcanti Tourinho Dantas, Bruno Biselli, Paulo Roberto Chizzola, Robinson Tadeu Munhoz, Felix José Alvarez Ramires, Barbara Maria Ianni, Fábio Fernandes, Sílvia Moreira Ayub-Ferreira, Eduardo Gomes Lima, Edimar Alcides Bocchi¹

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

¹ Current Address: Department of Heart Failure, Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

* mtereza.sampaolira@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Lira MTS de S, Furquim SR, Marchi DC de, Maciel PC, Dantas RCT, Biselli B, et al. (2025) Left ventricular reverse remodeling: A predictor of survival in chagasic cardiomyopathy patients with a reduced ejection fraction. *PLoS Negl Trop Dis* 19(4): e0013053. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0013053>

Editor: Claudia Ida Brodskyn, Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz-FIOCRUZ/BA, BRAZIL

Received: January 20, 2025

Accepted: April 10, 2025

Published: April 23, 2025

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0013053>

Copyright: © 2025 Lira et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/),

Abstract

Background

Chagas disease is a major health issue in Latin America and is now spreading globally because of migration. Chronic Chagasic cardiomyopathy (CCC) leads to heart failure with a reduced ejection fraction (HFrEF). Left ventricular reverse remodeling (LVRR), defined as an improved LVEF, is associated with improved outcomes in patients with other HFrEF etiologies. Therefore, we evaluated the relationship between LVRR and survival in CCC patients with an LVEF<40%.

Methods

This retrospective, single-center study included patients diagnosed with CCC and LVEF<40% between January 2006 and September 2021. Patients were divided into two groups: positive RR (PRR; LVEF≥40% or an absolute LVEF increase of ≥ 10%) and negative RR (NRR). Propensity score matching (PSM) was used to account for baseline differences, and Cox proportional hazards models were applied to determine independent predictors of mortality and heart transplantation.

Results

A total of 1,043 patients were evaluated; 221 (21.2%) were classified as having PRR, and 822 (78.8%) were classified as having NRR. PRR status was associated with a 55% lower risk of all-cause mortality and heart transplantation over 15 years ($p=0.002$). Multivariate Cox analysis revealed that predictors of total mortality and heart transplantation included NRR status, a worse NYHA class, lower serum sodium

1º lugar na categoria pesquisa clínica no Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca (DEIC 2023)



1º lugar na categoria jovem pesquisador no Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca (DEIC 2023)

