

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC/INC
Doutorado em Infecção e Cardiologia

Cesar Augusto da Silva Nascimento

**Alterações Precoces da Função Diastólica do
Ventrículo Esquerdo e da Função do Átrio
Esquerdo na Doença de Chagas Detectadas ao
Doppler Tecidual e por Novos Índices
Ecocardiográficos: Ecocardiografia
Tridimensional e Deformação Miocárdica**

Tese apresentada ao Instituto de Pesquisa Clínica
Evandro Chagas para obtenção do título de Doutor
Programa de Pós-graduação de Pesquisa Clínica
em Doenças Infecciosas. Área de Concentração:
Cardiologia e infecções

Rio de Janeiro

2012

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

N 244 Nascimento, Cesar Augusto da Silva

Alterações precoces da função diastólica do ventrículo esquerdo e da função do átrio esquerdo na doença de Chagas detectadas ao Doppler tecidual e por novos índices ecocardiográficos: Ecocardiografia tridimensional e deformação miocárdica/ Cesar Augusto da Silva Nascimento. - Rio de Janeiro, 2012.

xvi, 72 f. : il. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2012.

Bibliografia: f. 58-70

**1. Doença de Chagas. 2. Ecocardiografia. 3. Função diastólica. 4. Volume do átrio esquerdo. 5. Função do átrio esquerdo. 6. Ecocardiografia tridimensional. 7. Deformação bidimensional
I. Título.**

CDD 616.936305

Cesar Augusto da Silva Nascimento

Alterações Precoces da Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo e da Função do Átrio Esquerdo na Doença de Chagas Detectadas ao Doppler Tecidual e por Novos Índices Ecocardiográficos: Ecocardiografia Tridimensional e Deformação Miocárdica.

Orientador: Prof.Dr.Roberto Magalhães Saraiva – IPEC

Co-orientador: Prof. Dr Ademir Batista da Cunha – INC

Banca Examinadora

**Prof. Dr. Cantídio Drumond Neto
SCMRJ**

**Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés
UNIFESP**

**Prof. Dr. Sergio Salles Xavier
IPEC/UFRJ**

**Prof.^a Dr.^a. Ana Paula dos Reis Velloso Siciliano
INC**

**Prof.^a Dr.^a.Delma Maria Cunha
UGF**

**Suplente: Prof. Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano
do Brasil
IPEC**

Dedicatória:

Aos meus pais pelos seus 180 anos de apoio.

Aos meus professores , alunos , residentes e amigos pela compreensão as minhas diferenças e aceitação dos meus defeitos...

Eu preparei esta tese como se fosse “uma canção, que faça acordar os homens e adormecer as crianças”

“Canção Amiga” de Carlos Drummond de Andrade – pag.188 Antologia Poética –Record.

Agradecimentos:

Ao INC que me motivou e permitiu a gênese deste projeto, e ao IPEC que me permitiu realizá-lo e concluí-lo.

Aos pesquisadores Prof.Dr. Antonio Carlos Campos de Carvalho, Prof. Dr.Roberto Magalhães Saraiva, Prof. Dr. Ademir Batista da Cunha, ao Prof. Dr. Luiz Antonio Almeida Campos pela incentivo profissional, ao professor Dr. José Coura que naturalmente desde os anos 70 me acenou para as idéias relacionadas a epidemiologia da doença de Chagas, a professora Dra. Isar Oswaldo Cruz, que me incentivou a metodologia de ensino e pesquisa na cadeira básica de fisiologia.

Pelo constante apoio, motivação e colaboração dos meus professores, alunos e residentes.

Aos meus familiares Lilian, Bianca e Daniela, pelos momentos subtraídos, assim como Pai, Mãe, Ivan, Helena e tantos outros.

A Darwin e Deus que me permitiram existir e continuar tentando desvendar os segredos da vida, antever o futuro, entendendo, que ele o é agora, e que o progresso da ciência, é apenas mais uma das invenções dos impacientes.

Aos parceiros do IPEC

Sabrina Karla Silva, Carla Renata F Santos, Andréa R Costa, Pedro Emmanuel A A Brasil, Marcelo T Holanda, Sérgio S Xavier, Alejandro Marcel H Moreno, Andréia S. Souza, uma mensagem

- Esta coincidência de emoções iguais,

Traz o interesse no que outro faz...

Eu quero apenas refazer,

Conceber e ser feliz...

Índice Geral:

Dedicatória	iv
Agradecimentos	v
Índice Geral	vi
Resumo	ix
Abstract	xi
Lista de Abreviações e símbolos	xii
Índice de Tabelas	xiv
Índice de Figuras	xv
1. Introdução	1
1.1. Doença de Chagas	1
1.2. Fases clínicas da doença de Chagas	2
1.3. Ecocardiograma na doença de Chagas	2
1.4. Disfunção diastólica e doença de Chagas	3
1.5. Valor do volume e função do AE	6
1.6. Deformação miocárdica e função do AE	9
1.7. Deformação miocárdica e função diastólica do VE	10
2. Revisão Literatura	11
2.1. Doença de Chagas	11
2.2 Fisiopatologia da doença de Chagas	13
2.3 Fases clínicas da doença de Chagas	14

2.4 Ecocardiograma na doença de Chagas	17
2.5 Marcadores prognósticos na doença de Chagas	19
3. Justificativa	21
4. Objetivos	22
4.1. Objetivo geral	22
4.2. Objetivos específicos	22
5. Métodos	23
5.1. Desenho do estudo	23
5.2. Pacientes	23
5.2.1. Critérios de inclusão	24
5.2.2. Critérios de exclusão	24
5.3. Técnica Laboratorial	24
5.3.1. Sorologia	24
5.3.2. Eletrocardiografia	25
5.3.3. Aquisição das imagens e análise	25
5.3.4. Ecocardiografia bi-dimensional e Doppler pulsado	25
5.3.5. Ecocardiografia 3D	29
5.3.6. Deformação miocárdica bi-dimensional	30
5.3.7. Torção e “untwisting” do VE	30
5.4. Estatística	32
6. Resultados	33
6.1. Pacientes	33

6.2. Diâmetros cavitários e Função Sistólica do VE e do VD	35
6.3. Função diastólica	36
6.4. Função do AE ao ecocardiograma tridimensional	40
6.5. Função do AE pela análise da deformação bidimensional	40
6.6. Correlações entre Função de AE e variáveis de função diastólica do VE	44
6.7. Análise da variabilidade intra e inter observador	47
7. Discussão	50
7.1. Função diastólica – Comparação com a literatura	53
7.2. Função do AE – Comparação com a literatura	54
7.3. Limitações e aplicação clínica	55
8. Conclusões	56
9. Referências	58
Anexos – Termo de consentimento livre e esclarecido	71

Resumo:

Nascimento, C.A.S. - **Alterações Precoces da Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo e da Função do Átrio Esquerdo na Doença de Chagas Detectadas ao Doppler Tecidual e por Novos Índices Ecocardiográficos: Ecocardiografia Tridimensional e Deformação Miocárdica.** Rio de Janeiro, 2012. Dissertação de Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas e Instituto Nacional de Cardiologia

Fundamento: A doença de Chagas ainda é importante problema de saúde pública na América Latina onde 12 a 15 milhões de pessoas são infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*. A forma crônica cardíaca apresenta alta morbimortalidade. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) está presente em diferentes estágios da doença de Chagas e o seu diagnóstico pode ser uma estratégia para o reconhecimento precoce do acometimento cardíaco na doença de Chagas.

Objetivos: Analisar a função diastólica do VE e a função do AE em pacientes na fase crônica da doença de Chagas sem acometimento global ou segmentar da função sistólica do VE.

Métodos: Pacientes com doença de Chagas entre 18 e 60 anos de idade foram consecutivamente analisados no período de março de 2010 a agosto de 2011. Ecocardiogramas de 52 pacientes sem lesão cardíaca aparente, 29 no estágio A da fase cardíaca (alterações apenas no eletrocardiograma) e 25 controles foram analisados. A função diastólica do VE foi analisada pelo fluxo mitral, fluxo de veia pulmonar, velocidade de propagação ao modo M colorido, “untwist” do VE e Doppler tecidual do anel mitral. A função do AE foi avaliada pela ecocardiografia tridimensional e pela análise de deformação bidimensional (ϵ).

Resultados: Todos os grupos tinham idade e massa corpórea similar. Todos os grupos tinham diâmetros cavitários, massa do VE e função sistólica do VE similares. A disfunção diastólica foi mais prevalente em pacientes no estágio A que em pacientes sem envolvimento cardíaco aparente. Os parâmetros derivados do Doppler tecidual foram os melhores para discriminar o grau de disfunção diastólica entre os grupos. A razão E/E' foi progressivamente maior e a razão E'/A' foi progressivamente menor de controles, para indeterminados e pacientes no estágio A. Os volumes do AE foram maiores em pacientes no estágio A, porém as frações de esvaziamento do AE foram similares entre os grupos. O pico positivo do ϵ do AE foi menor no estágio A enquanto que os outros parâmetros do ϵ do AE não diferiram entre os grupos.

Conclusões: Pacientes com doença de Chagas e função sistólica do VE preservada apresentam disfunção diastólica, a qual é mais prevalente em pacientes no estágio A. O Doppler tecidual é o melhor índice para identificar a diferença na função diastólica entre os grupos estudados. Apenas a função condutiva do AE estava deprimida em pacientes no estágio A da fase cardíaca da doença de Chagas. Novos estudos são necessários para definir o valor prognóstico dos achados dessa Tese.

Palavras-chave: Doença de Chagas; ecocardiografia; função diastólica; volume do átrio esquerdo; função do átrio esquerdo; ecocardiografia tridimensional; deformação bidimensional.

Abstract

Nascimento, C.A.S. – **Early changes in left ventricular diastolic function and left atrial function in Chagas disease identified by tissue Doppler and new echocardiographic techniques: 3-Dimensional echocardiography and speckle tracking.** Rio de Janeiro, 2012. Thesis presented to obtain PhD degree on Clinical Research on Infectious Disease – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas and Instituto Nacional de Cardiologia.

Background: Chagas' disease is still a major health problem in Latin America where 12 to 15 million people are estimated to be infected with *Trypanosoma cruzi*. The chronic cardiac form presents high morbidity and mortality. Left ventricular (LV) diastolic dysfunction is present in different stages of Chagas' disease and its study can yield a strategy to recognize early cardiac involvement.

Objective: We sought to analyze LV diastolic and left atrium (LA) functions in patients on the chronic phase of Chagas disease without segmental or global LV systolic dysfunction.

Methods: Patients with Chagas disease aged from 18 to 60 years old were consecutively included in the study from March 2010 to August 2011. Echocardiograms from fifty two patients without apparent cardiac involvement, 29 patients at stage A (changes limited to the electrocardiogram), and 25 controls without Chagas' disease were analyzed. LV diastolic function was analyzed by interrogation of the mitral inflow, pulmonary vein flow, color M-mode flow propagation velocity, LV untwist, and tissue Doppler of the mitral annulus. LA function was analyzed by real-time 3 dimensional measurements of maximum, minimum and pre-contraction LA volumes, and by LA strain analysis.

Results: All groups presented similar age and body mass index. All groups presented similar chamber diameters, LV mass and LV systolic function. Diastolic dysfunction was more prevalent in stage A patients than in other two groups. Parameters derived from tissue Doppler were the best ones to demonstrate the worse diastolic function in patients when compared to controls. E/E' ratio was progressively higher and E'/A' ratio was progressively lower from controls towards stage A patients. LA volumes were higher in stage A patients than in controls, but LA emptying fractions did not differ among the groups. The LA $\epsilon_{pos\ peak}$ was lower in stage A patients than in patients without apparent cardiac involvement and controls, while the other two LA ϵ parameters did not differ among the groups.

Conclusions: Patients with Chagas disease and preserved LV systolic function present LV diastolic dysfunction, which is more prevalent at the stage A than in patients without apparent cardiac involvement. Tissue Doppler is the best index to discriminate the presence of diastolic dysfunction among the studied groups. LA conduit function is depressed in stage A patients, while other parameters of LA function are still preserved. Further studies are needed to evaluate the prognostic value of the findings of this Thesis.

Keywords: Chagas disease; echocardiography; diastolic function; left atrial volume; left atrial function; real-time tridimensional echocardiography; speckle tracking.

Lista de Abreviações e símbolos:

3D = tridimensional

A= valor máximo da velocidade de fluxo na contração atrial;

A'= velocidade máximas do deslocamento miocárdio no final da diástole;

AE = átrio esquerdo;

APRV = alterações primárias da repolarização ventricular;

Ar = velocidade máxima da onda reversa do fluxo venoso pulmonar;

A_{ITV} = integral da curva de velocidade da onda A;

BCRD = bloqueio completo do ramo direito;

BRE = bloqueio do ramo esquerdo;

D = velocidade máxima da onda diastólica do fluxo venoso pulmonar;

E = valor máximo da velocidade de fluxo na fase de enchimento rápido;

E' = velocidade máxima do deslocamento miocárdio no início da diástole;

ECG = eletrocardiograma;

ELISA = ensaio imunoenzimático;

E_{ITV} = integral da curva de velocidade da onda E;

FC = frequência cardíaca;

FE = fração de ejeção;

FEA = fração de enchimento atrial;

HBAE = hemibloqueio anterior esquerdo;

IC = insuficiência cardíaca;

IFI = imunofluorescência indireta;

HAI = hemaglutinação indireta;

IMC = índice de massa corporal;

INC = Instituto Nacional de Cardiologia

IPEC = Instituto de Pesquisa Evandro Chagas

PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar;

S = velocidade máxima da onda sistólica do fluxo venoso pulmonar;

S' = velocidade máxima do deslocamento miocárdio durante a sístole;

S'_{VD} = velocidade máxima do deslocamento miocárdio do anel tricuspídeo durante a sístole;

T. cruzi = *Trypanosoma cruzi*

TD = tempo de desaceleração da onda E;

TRIV = tempo de relaxamento iso-volumétrico;

“twist” e “untwist” = ângulo de torção sistólica e contra-torção diastólica;

VD = ventrículo direito;

VE = ventrículo esquerdo;

VE_d = diâmetro do VE no final da diástole;

VE_s = diâmetro do VE no final da sístole;

V_p = velocidade de propagação;

ϵ (épsilon) = “strain” ou deformação do miocárdio;

$\epsilon_{pico\ neg}$ do AE = valor do pico negativo do ϵ do AE;

$\epsilon_{pico\ pos}$ do AE = valor do pico positivo do ϵ do AE;

ϵ_{total} do AE = valor total do ϵ do AE.

Índice de Tabelas:

Tabela 1. Classificação da função diastólica	5
Tabela 2. Características dos grupos de pacientes avaliados	34
Tabela 3. Diâmetros Cavitários e Função Sistólica	35
Tabela 4. Função diastólica do VE	37
Tabela 5. Função do AE ao ecocardiograma tridimensional	41
Tabela 6. Função do AE pela análise de deformação bidimensional	41
Tabela 7. Relação entre variáveis de função do átrio esquerdo e índices de função diastólica	46

Índice de Figuras:

Figura 1. Classificação da função diastólica	5
Figura 2. Subestimação de volume do AE por não-alinhamento de planos.	7
Figura 3. Avaliação do volume e função do AE pela ecocardiografia tridimensional.	9
Figura 4. Deformação bi-dimensional do AE.	10
Figura 5. Fluxo mitral.	26
Figura 6. Fluxo venoso pulmonar.	27
Figura 7. Doppler tecidual do anel mitral.	28
Figura 8. Velocidade de propagação do fluxo mitral ao Modo M color.	28
Figura 9. Torção e “Untwisting” do VE.	31
Figura 10. Fluxo mitral em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente (□), estágio A (■) e controles (■).	38
Figura 11. Doppler tecidual em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente (□), estágio A (■) e controles (■).	39
Figura 12. Função do AE pelo ecocardiograma tridimensional em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente (□), estágio A (■) e controles (■).	42
Figura 13. Função do AE pela análise da deformação bidimensional em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente (□), estágio A (■) e controles (■).	43

Figura 14. Variabilidade intra e interobservador das medidas de volumes de AE. **48**

Figura 15. Variabilidade intra e interobservador das medidas de \mathcal{E} do AE. **49**

1. Introdução

1.1. Doença de Chagas

A doença de Chagas é uma zoonose causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* ¹. A doença de Chagas ainda representa grave problema de saúde pública na América Latina. Dados da Organização Mundial de Saúde estimam que cerca de 10 milhões de pessoas infectadas vivam nos países latino-americanos ². Estima-se que cerca de 40 mil novos casos são diagnosticados anualmente na América Latina com 12 mil óbitos anuais diretamente relacionados à doença de Chagas ². De acordo com o Ministério da Saúde, existem cerca de 2,5 milhões de portadores crônicos de doença de Chagas no Brasil e, apenas em 2009, cerca de 4.700 mortes foram atribuídas à doença de Chagas no Brasil ³. Além disso, o êxodo de milhões de latino-americanos para países mais desenvolvidos foi decisivo para que um contingente de infectados crônicos de mais de cem mil pessoas estejam vivendo agora nos Estados Unidos. Outros casos detectados de infecção por *T.cruzi* foram associados a transfusões de sangue e transplantes nos Estados Unidos, Canadá e países da Europa, onde a triagem para detectar a doença de Chagas em doadores não era realizada até muito recentemente ⁴.

O principal achado patológico em corações de pacientes com doença de Chagas é miocardite crônica, progressiva com fibrose ^{5;6}. A miocardite pode ser encontrada em pacientes assintomáticos e torna-se mais intensa conforme a doença progride. A perda progressiva de cardiomiócitos repostos por tecido conjuntivo junto com o remodelamento do miocárdio remanescente são responsáveis pelas mudanças estruturais e eletrofisiológicas que levam à ocorrência de arritmias e insuficiência cardíaca (IC) e a consequente morbimortalidade desta doença. Existem quatro mecanismos fisiopatogênicos descritos para explicar os efeitos da doença de Chagas sobre o sistema cardiovascular. Estes mecanismos incluem: dano direto do parasita ao miocárdio, mecanismos imunes, disautonomia, e distúrbios microvasculares ^{7;8}.

1.2. Fases clínicas da doença de Chagas

A doença de Chagas compreende duas fases clinicamente distintas: aguda e crônica. A fase crônica é dividida nas seguintes formas: indeterminada e crônica com organopatia cardíaca e/ou digestiva ⁹.

A fase aguda não é diagnosticada em mais de 90% dos casos de transmissão vetorial e dura de 6 a 8 semanas. Após a fase aguda, a maioria dos indivíduos infectados não apresenta sintomas ou evidência clínica de dano orgânico cardíaco ou digestivo durante o período da fase crônica indeterminada da doença de Chagas, a qual pode durar duas ou mais décadas antes que surjam ou não organopatias, sendo a cardiopatia a mais importante ¹⁰. Na fase crônica indeterminada, a sorologia é positiva e persiste parasitemia de baixa intensidade. Porém, não há um marcador confiável de quando ou se o paciente atingirá a fase crônica cardíaca.

Cerca de 10-30% dos pacientes dos pacientes que apresentam a forma crônica indeterminada evoluirão para a forma crônica cardíaca. Esta é a manifestação mais importante da doença de Chagas já que concentra a maioria das mortes atribuídas a esta doença, seja por IC, morte súbita ou eventos embólicos ¹¹⁻¹³.

A forma crônica cardíaca da doença de Chagas é atualmente classificada nos seguintes estágios, conforme recomendado pelo Consenso Brasileiro em Doença de Chagas ¹⁴:

- Estágio A: Eletrocardiograma (ECG) com alterações típicas de doença de Chagas e ecocardiograma com função sistólica global e segmentar normais;
- Estágio B: ausência de clínica de IC, mas função sistólica global e/ou segmentar alteradas ao ecocardiograma, subdividido em: B1: fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) $\geq 45\%$ e B2: FE $< 45\%$
- Estágio C: clínica compatível com IC presente ou no passado
- Estágio D: IC refratária a tratamento clínico

1.3. Ecocardiograma na doença de Chagas

O ecocardiograma fornece informações importantes para classificar os pacientes com doença de Chagas, auxiliar na conduta clínica e prever o

prognóstico destes pacientes. Atualmente é recomendado como parte da avaliação inicial de pacientes com sorologia positiva e sempre que houver mudanças no quadro clínico ou eletrocardiográfico ¹⁵.

Ao ecocardiograma podem ser detectadas alterações segmentares contráteis isoladas ou associadas a diversos graus de dilatação e de disfunção sistólica global do VE ^{16;17}. As alterações segmentares acometem principalmente as paredes inferior e posterior do VE e o segmento apical. Os aneurismas são mais frequentemente localizados na ponta e na parede posterior do VE e podem ter aspecto em raquete, dedo de luva ou mamilar e podem ter também trombos em seu interior ¹⁸. A prevalência do aneurisma na população geral com doença de Chagas é de 14%, sendo de 2% nos pacientes com ECG normal e 24% nos pacientes com ECG anormal ¹⁹. Os aneurismas estão associados a maior risco de eventos tromboembólicos ²⁰.

Também se observa insuficiência das válvulas atrioventriculares, secundária à dilatação dos anéis valvares e deformação do aparelho subvalvar. O grau de insuficiência mitral ou tricúspide pode variar de leve a grave podendo contribuir para a sintomatologia e o agravamento do quadro clínico do paciente.

Outra complicação é a disfunção sistólica do ventrículo direito (VD). Esta, quando presente, pode ser secundária à disfunção sistólica do VE e hipertensão pulmonar ²¹ ou ser decorrente de acometimento primário do VD ²².

1.4. Disfunção diastólica e doença de Chagas

A diástole se inicia com o fechamento da valva aórtica e inclui o relaxamento isovolumétrico, a fase de enchimento rápido, a diástase e a contração atrial. A diástole é um processo que envolve a liberação passiva de energia acumulada na sístole, o relaxamento das fibras musculares, dependente de energia, e a distensibilidade do miocárdio. Qualquer alteração em um dos muitos aspectos atuantes neste processo pode gerar disfunção diastólica que é classificada em graus: I (déficit de relaxamento), II (pseudo-normal), e III (restritivo) ²³. A importância desta classificação é mostrada pela sua capacidade de prever mortalidade por todas as causas ²⁴.

A avaliação ideal da função diastólica necessita de estudo hemodinâmico invasivo que na prática clínica foi substituído pelo estudo não

invasivo proporcionado pelo Doppler ecocardiograma. A avaliação da função diastólica deve incluir a determinação do fluxo mitral, do fluxo da veia pulmonar, do Doppler tecidual do anel mitral e do volume do átrio esquerdo (AE). A partir do fluxo mitral devem ser determinados os valores máximos da velocidade de fluxo na fase de enchimento rápido (E) e na contração atrial (A), a razão E/A, o tempo de desaceleração da onda E (TD), e o tempo de duração da onda A. A partir do fluxo venoso pulmonar determina-se as velocidades sistólica (S) e diastólica (D), a relação S/D e a velocidade e duração da onda A reversa (Ar). A partir do Doppler tecidual do anel mitral determinam-se as velocidades máximas do deslocamento miocárdio no início (E') e no final da diástole (A').

Na primeira fase da disfunção diastólica, há alteração do enchimento rápido do VE provocando um aumento do volume do AE ao final da diástase. Porém, o aumento da participação da contração do AE no enchimento do VE compensa o déficit de relaxamento e as pressões de enchimento do VE no início da diástole mantêm-se estáveis. Assim, pacientes nessa fase, apresentam razão E/A < 0,8, TD > 200 ms, fluxo venoso pulmonar com (S > D), e a velocidade E' é < 8 cm/s, e a razão E/E' é < 8. No entanto, com a progressão da disfunção diastólica, a contração atrial não mais compensa o déficit presente e as pressões no AE no início da diástole se elevam. Isso provoca aumento do gradiente entre o AE e o VE no início da diástole e consequente aumento da velocidade da onda E. Portanto, pacientes com disfunção diastólica tipo II apresentam razão E/A de 0,8 a 1,5, velocidade E' < 8 cm/s, razão E/E' de 9 a 12, além de velocidade Ar > 30 cm/s e razão S/D < 1. Com a progressão da disfunção diastólica e alterações da distensibilidade do VE, as pressões diastólicas do VE se elevam e impedem que a contribuição atrial seja efetiva ao final da diástole. Nesta fase, denominada restritiva (III), apresenta razão E/A \geq 2, TD < 160 ms, duração da onda A menor que da onda Ar, velocidade E' < 8 cm/s, e razão E/E' > 13 (Tabela 1; Figura 1). Caso esse padrão reverta à fase I ou II com tratamento²³ ou com manobras hemodinâmicas como a manobra de Valsalva²⁵, será classificado como grau IIIa, caso contrário grau IIIb. O volume do AE é aumentado nos graus II e III de disfunção diastólica, mas permanece normal no grau I²³.

Tabela 1. Classificação da função diastólica

	<i>Normal</i>	<i>Tipo I</i>	<i>Tipo II</i>	<i>Tipo III</i>
Razão E/A	> 0,8	< 0,8	0,8 – 2,0	> 2
TD (ms)	< 200	> 200	160 – 200	< 160
TRIV (ms)	< 100	> 100	60 – 100	< 60
S/D	> ou = 1	> ou = 1	< 1	< 1
Vel Ar (cm/s)	< 30	< 30	> ou = 30	> ou = 25
E' (cm/s)	> 8	< 8	< 8	< 8
Razão E/E'	-	< 8	9 - 12	> 13

A, pico de velocidade do fluxo mitral na contração atrial; A', velocidade máxima do deslocamento miocárdio no final da diástole; Ar, velocidade máxima da onda A reversa; D, pico de velocidade diastólica do fluxo pulmonar; E, pico de velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido; E', velocidade máxima do deslocamento miocárdio no início da diástole; S, pico de velocidade sistólica do fluxo pulmonar; TD, tempo de desaceleração da onda E; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico.

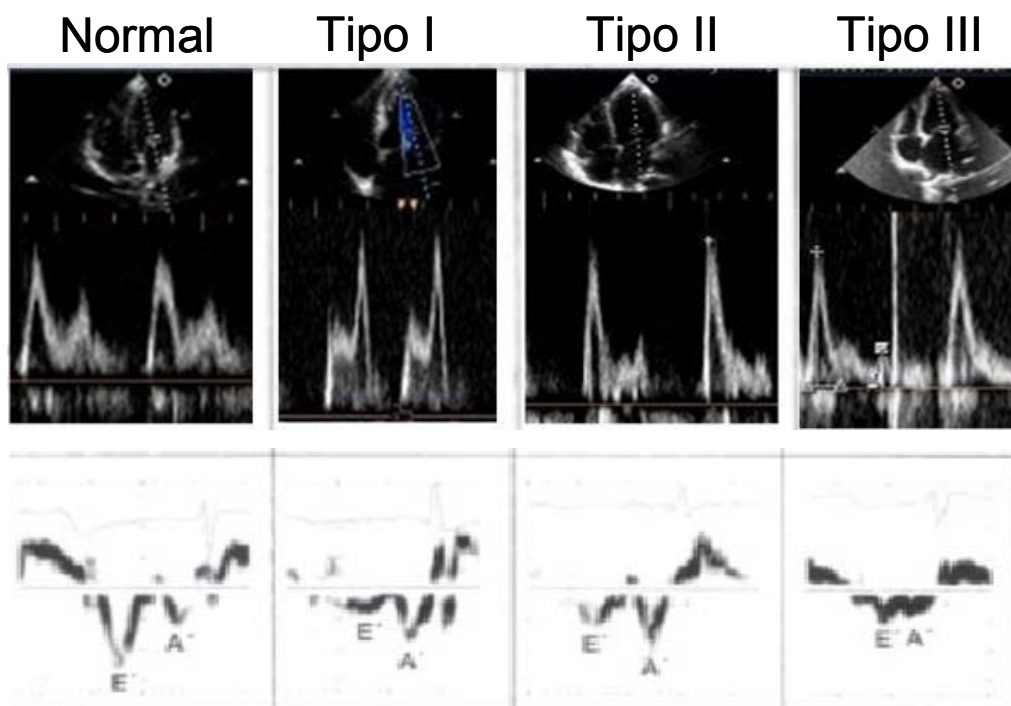


Figura 1. Classificação da função diastólica. Traçados ilustrativos de fluxo mitral (acima) e Doppler tecidual (abaixo) nos diversos tipos de disfunção diastólica.

A classificação da função diastólica demonstra a importância do Doppler tecidual na diferenciação do padrão normal do pseudo-normal²⁶. O Doppler tecidual avalia as velocidades da parede miocárdica sem sofrer alterações significativas com mudanças da pré-carga, frequência cardíaca (FC), ou contração atrial^{27;28}. Enquanto isso, o fluxo mitral é altamente dependente da pré-carga²⁹ e da idade em indivíduos normais^{30;31}.

A disfunção diastólica é ainda pouco estudada na doença de Chagas. Barros et al.³² avaliaram a função diastólica usando o fluxo mitral e Doppler tecidual. Os pacientes com doença de Chagas apresentaram maior TD da onda E e menor velocidade máxima da onda E'. Houve forte correlação entre a piora da função diastólica e a piora da FE do VE ou o aumento das dimensões do VE e do AE³². Nunes et al.³³ avaliaram 93 pacientes com cardiopatia chagásica em fase dilatada dos quais 26% apresentavam função diastólica normal, 27% déficit do relaxamento, 17% padrão pseudonormal e 14% padrão restritivo; no restante, o padrão de função diastólica não foi determinado.

Outro trabalho analisou retrospectivamente 902 pacientes³⁴. A função diastólica foi avaliada pela análise do fluxo mitral. Entre 412 pacientes com ECG normal, 18% apresentavam déficit do relaxamento e o restante tinha função diastólica normal. Graus crescentes de disfunção diastólica foram associados com queda da FE e com estágios crescentes de gravidade da forma cardíaca da doença de Chagas.

1.5. Valor do volume e função do AE

O interesse no estudo do volume e da função do AE tem aumentado já que o volume do AE é marcador prognóstico em diversas condições como a IC³⁵, o infarto do miocárdio³⁶, e a própria doença de Chagas³⁷. Na maioria dos estudos, os volumes do AE foram analisados por métodos bidimensionais. Entretanto, esses métodos usam modelos matemáticos para quantificar uma câmara que não é simétrica. Além disso, o AE pode ter sua geometria distorcida ao dilatar-se ou ao ser comprimido por estruturas adjacentes³⁸.

Nas últimas décadas, desenvolveu-se a capacidade de medir volumes cavitários pela ecocardiografia tridimensional (3D)³⁹⁻⁴¹. Primeiramente, focou-se na medida dos volumes do VE e a imagem 3D era reconstruída a partir de

imagens bidimensionais, porém mais recentemente, o ecocardiograma 3D passou a ser adquirido em tempo real. Neste caso, o cálculo dos volumes cavitários requer o uso de softwares específicos que identificam as bordas endocárdicas de forma semi-automática e calculam os volumes intracavitários^{41;42}. A ecocardiografia 3D não depende de modelos geométricos para o cálculo dos volumes intracavitários evitando erros do método bidimensional.

Devido à sua anatomia complexa, o volume do AE pode ser melhor avaliado pela ecocardiografia 3D do que pela bidimensional^{38;43-45} (Figura 2). A correlação entre volumes medidos pelo eco bidimensional e pelo eco 3D é modesta⁴⁶, e a ecocardiografia bidimensional subestima os volumes do AE^{38;45}. Além disso, os volumes do AE medidos pelo eco 3D são comparáveis aos medidos pela ressonância magnética^{44;47}, e possuem melhor correlação com a ressonância do que os valores obtidos pelo eco bidimensional⁴⁴. Os volumes do AE medidos pelo ecocardiograma 3D também apresentam menor variação teste-reteste⁴³ e menor variabilidade inter- e intra-observador^{38;43} que os estimados pela ecocardiografia bidimensional, sendo mais apropriados para exames sequenciais.

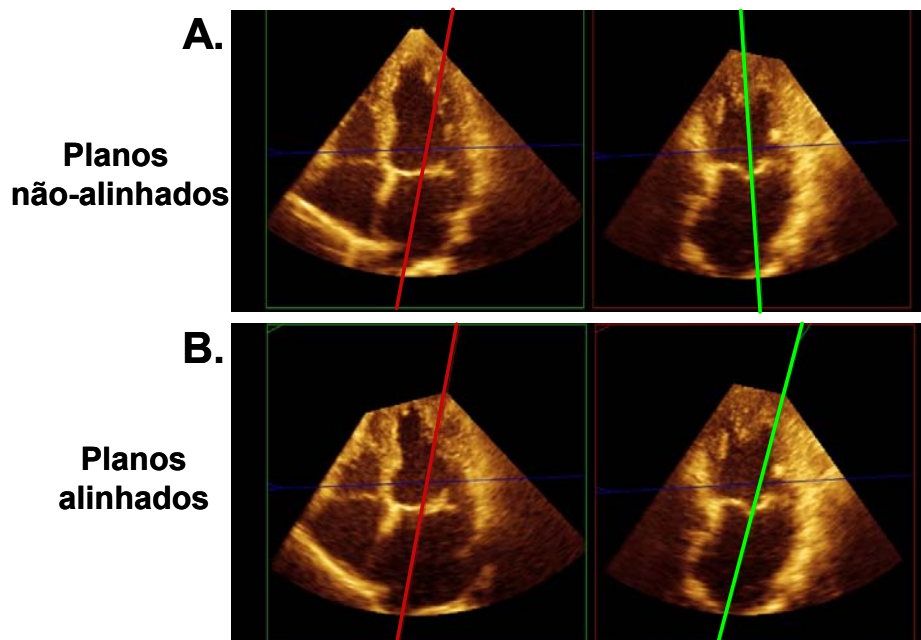


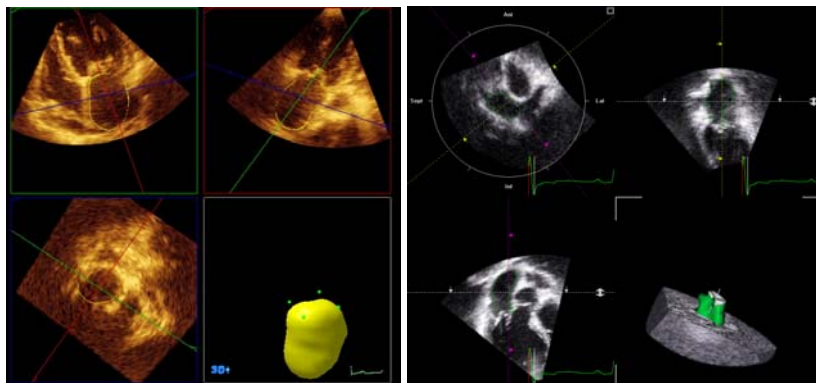
Figura 2. Subestimação de volume do AE por não alinhamento de planos. **A.** Representação nos planos 4- e 2- câmaras com eixos dos planos de corte representados pelas linhas verde e vermelha. Notar que a linha verde não está alinhada segundo o maior eixo do AE. **B.** Representação nos planos 4- e 2- câmaras com ambos os eixos alinhados segundo o maior eixo do AE. Notar que em B o volume do AE é representado na sua totalidade e que a representação em A subestima o volume do AE.

A função do AE é dividida em 3 fases: reservatório, quando o AE acumula sangue proveniente do retorno venoso pulmonar durante a sístole e o relaxamento isovolumétrico do VE; condutiva, durante a fase de enchimento rápido e a diástase da diástole; e contrátil, quando contribui com 15 a 30% do débito do VE. A ecocardiografia é o método mais simples, não invasivo e mais custo-eficaz para determinar a função do AE ⁴⁸. A importância do seu estudo tem sido demonstrada por trabalhos que mostram que alterações na fração de esvaziamento total do AE constituem fator de risco para a ocorrência de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca ⁴⁹ ou em idosos ⁵⁰. Além disso, no pós-infarto, a distensibilidade do AE foi o melhor preditor de pressões elevadas de enchimento do VE e foi preditor independente de mortalidade intra hospitalar ⁵¹.

A ecocardiografia 3D permite a construção de um gráfico volume tempo e a determinação precisa de volumes máximo, mínimo e pré-contração atrial do AE. A partir destes volumes, podem ser calculados índices que expressam os 3 componentes da função do AE (Figura 3).

Portanto, as medidas volumétricas do AE realizadas pela ecocardiografia 3D são comparáveis às da ressonância magnética, atual padrão-ouro, porém a ecocardiografia 3D é de custo bem menor, mais acessível e pode ser realizada em todos os pacientes, enquanto a ressonância não é recomendada em pacientes com marca-passos ou desfibriladores implantáveis, frequentemente o caso de pacientes com cardiopatia chagásica. Desta forma, consideramos que o uso da ecocardiografia 3D irá permitir melhor acompanhamento e estudo clínico dos pacientes inseridos em linhas de pesquisa. É possível, inclusive, que os parâmetros derivados da ecocardiografia 3D ao estudar a função do AE, possam ser utilizados como novos marcadores prognósticos.

A.



B.

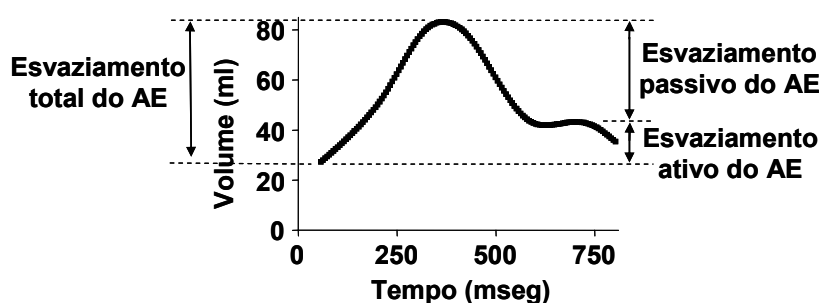


Figura 3. Avaliação do volume e função do AE pela ecocardiografia tridimensional. **A.** Representação em quatro telas da detecção semi-automática das bordas do AE feita com auxílio do programa de computador Qlab à esquerda e TomTec à direita e da reconstrução do volume interno do AE para o cálculo dos volumes. **B.** Curva tempo-volume do AE demonstrando os volumes de esvaziamento total (volume máximo – volume mínimo), passivo (volume máximo – volume pré-contração atrial), e ativo (volume pré-contração atrial – volume mínimo) do AE utilizados para os cálculos das frações de esvaziamento do AE.

1.6. Deformação miocárdica e função do AE

A interpretação da contratilidade segmentar é uma informação importante, mas ainda qualitativa e dependente da interpretação do observador. A medida da deformação do miocárdio pelo método bidimensional é um novo método que permite quantificar a contratilidade miocárdica regional e pode tornar a quantificação da função sistólica regional mais fácil e precisa. Esta técnica identifica e acompanha quadro a quadro o tecido miocárdico identificado no ultrassom como pontos de refringência (“speckles”) ultrassonográfica. O deslocamento desses pontos ao longo do ciclo cardíaco é

usado para o cálculo da deformação do miocárdio (ϵ)⁵²⁻⁵⁴. Esta análise permite avaliação mais direta da contratilidade do miocárdio e foi inicialmente aplicada ao VE. Os valores de deformação miocárdica do VE obtidos pelo ecocardiograma foram validados ao serem comparados com valores obtidos pelo método de “tagging” da ressonância cardíaca^{53;54}.

Estudos recentes demonstraram boa acurácia⁵⁵, reprodutibilidade⁵⁶, e utilidade na prática clínica⁵⁷ da medida do ϵ do VE com variabilidades intra e inter-observador descritas como pequenas⁵⁶. A deformação bidimensional também pode ser utilizada para avaliar a função do AE. Recentemente, foram definidos valores normais para o ϵ do AE para populações normais⁵⁸⁻⁶⁰. O ϵ do AE é capaz de avaliar os três componentes da função do AE: contrátil, condutiva e reservatório⁵⁹ (Figura 4). É possível que a deformação bidimensional possa identificar pacientes com disfunção de AE e com risco para evoluir para fibrilação atrial e eventos isquêmicos centrais ou periféricos. O ϵ do AE medido antes da restauração do ritmo sinusal na fibrilação atrial foi capaz de prever a recorrência da fibrilação atrial⁶¹.

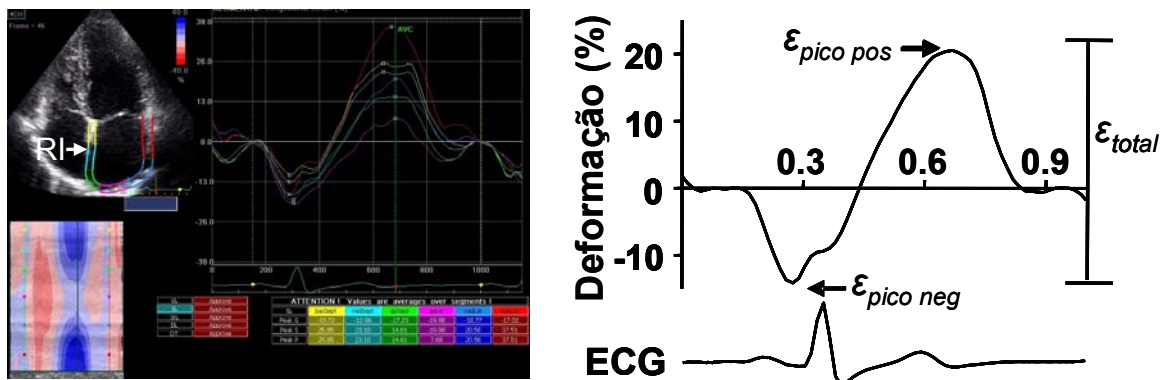


Figura 4. Deformação bidimensional do AE. Figura da esquerda mostra a região de interesse (RI) criada sobre o AE na janela apical 4-câmaras com as curves de ϵ do AE para cada um dos seis segmentos analisados. No gráfico da direita, mostra-se a média destas seis curvas e aponta-se o valor do pico negativo do ϵ do AE ($\epsilon_{pico\ neg}$), do pico positivo do ϵ do AE ($\epsilon_{pico\ pos}$), e o valor total do ϵ do AE (ϵ_{total}).

1.7. Deformação miocárdica e função diastólica do VE

A medida da torção do VE baseada na deformação miocárdica bidimensional é um novo método para avaliar a função do VE. No coração normal, a arquitetura das fibras cardíacas muda gradualmente de uma hélice direcionada para a direita no subendocárdio para uma hélice direcionada para

a esquerda no subepicárdio. Isto gera rotação em sentidos opostos na base e no ápice do VE: na base no sentido horário e no ápice no sentido anti-horário. A torção do VE representa o gradiente médio da diferença da rotação do ápice do VE em relação à rotação da base, em um eixo longitudinal ⁵². Sem a torção, há redução do encurtamento epicárdio com aumento do encurtamento endocárdico, provocando aumento no estresse endocárdico que, por sua vez, aumenta a demanda de oxigênio e reduz a eficiência da performance sistólica do VE ⁶². A torção do VE apresenta-se reduzida em pacientes com disfunção sistólica do VE ^{63;64}, tanto de etiologia isquêmica como não-isquêmica⁶⁴.

Além de avaliar a função sistólica do VE, a análise da torção do VE pode avaliar a função diastólica do VE. Durante a sístole, há significativo armazenamento de energia elástica no miócito e na matriz extracelular durante a torção. A manifestação mecânica mais precoce da diástole é a distorção abrupta do coração (“untwisting”) que é quase toda completa antes que a válvula mitral se abra, portanto, no relaxamento isovolumétrico. É este mecanismo que permite a criação do gradiente intraventricular da base para o ápice, ou sucção diastólica, que permite que haja rápido enchimento do coração no início da diástole mesmo com uma baixa diferença de gradiente entre o AE e o VE ⁶⁵. Inclusive, estudos hemodinâmicos já demonstraram que a redução do “untwisting” se associa à piora do relaxamento e da sucção no início da diástole ⁶⁶. Em pacientes com hipertensão, a redução do “untwisting” durante o relaxamento isovolumétrico pode contribuir para o déficit de relaxamento detectado ao ecocardiograma ⁶⁷.

2. Revisão Literatura

2.1. Doença de Chagas

A doença de Chagas, causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* ¹, tornou-se mundialmente conhecida pelo trabalho pioneiro do médico brasileiro Carlos Chagas que, em 1909, descreveu suas manifestações clínicas, seu agente etiológico (e seu ciclo de vida), o inseto transmissor, e os reservatórios da doença ¹.

A Organização Mundial de Saúde estima que cerca de 10 milhões de pessoas infectadas vivam nos países latino-americanos, dos quais 1 a 3 milhões no Brasil, e que cerca de 40 mil novos casos são diagnosticados anualmente na América Latina com 12 mil óbitos anuais diretamente relacionados à doença de Chagas². A cardiopatia chagásica crônica é a forma mais comum de cardiopatia secundária de etiologia não-isquêmica no Brasil⁶⁸. Além disso, o movimento emigratório e as viagens de milhões de latino-americanos fez com que mais de cem mil infectados crônicos estejam vivendo nos Estados Unidos, além de milhares de outros casos em países da Europa, Ásia (Japão) e Oceania. Inclusive casos de transmissão autóctone causados por transfusões de sangue e transplantes já foram descritos nos Estados Unidos, Canadá e países da Europa, onde a triagem para detectar a doença de Chagas em doadores não era realizada até muito recentemente⁴.

As formas de transmissão conhecidas foram classificadas inicialmente em habituais: vetorial, transfusional e congênita; e alternativas: oral, acidental em laboratório, transplantes de órgãos⁶⁹. Hoje, a transmissão por transfusão e por transplante de órgãos tornou-se rara pela melhora do controle sorológico de doadores, e a transmissão vetorial domiciliar e peri-domiciliar foi extremamente reduzida pela erradicação da infestação domiciliar pelo *Triatoma infestans*¹⁵, enquanto que a transmissão oral cresceu de importância, principalmente na Amazônia⁷⁰.

Os triatomíneos pertencentes à ordem Hemiptera, subfamília Triatominae da família Reduviidae com cerca de 130 espécies, têm hábito alimentar hematófago, sendo considerados vetores em potencial do *T. cruzi*. Algumas espécies, como o *Triatoma infestans* no Brasil, encontraram em habitações humanas as condições ideais de sobrevivência, com abrigo e oferta alimentar, tornando-se domiciliárias. Esse fenômeno fez da transmissão vetorial o principal mecanismo primário da propagação da doença de Chagas no Brasil e na América Latina. Outras espécies de triatomíneos adaptaram-se ao meio em torno das habitações humanas, como chiqueiros e galinheiros, nutrindo-se do sangue de animais domésticos. Entre estas, no Brasil se incluem o *T. sordida* e *T. pseudomaculata*. Quando o inseto se alimenta, as formas tripomastigotas circulantes no sangue do ser humano infectado são ingeridas. Alguns dias após, os parasitos se transformam em epimastigotas que no tubo

digestivo do inseto se dividem repetidamente por divisão binária. Os epimastigotas se diferenciam em tripomastigotas metacíclicos no intestino posterior. Estes são eliminados pelas fezes e urina do inseto durante seu repasto e são capazes de infectar o ser humano através da mucosa ou de ferimentos da pele, como o feito pelo repasto do inseto vetor. Após adesão e penetração nas células hospedeiras, os tripomastigotas metacíclicos se transformam em amastigotas, que são replicativos. Estes se diferenciam e são liberados das células na forma de tripomastigotas sanguíneos que podem invadir músculos e outros tecidos ⁷¹.

2.2. Fisiopatologia da doença de Chagas

A miocardite crônica progressiva com fibrose é o principal achado patológico em corações de pacientes com doença de Chagas ^{5;6;6}. Miocardite focal pode ser achada inclusive em pacientes na forma crônica indeterminada e torna-se mais intensa conforme a doença progride. A progressiva perda de cardiomiócitos e a sua reposição por tecido conjuntivo associado ao remodelamento do tecido miocárdico remanescente são responsáveis pelas mudanças estruturais e eletrofisiológicas que ao final levam à ocorrência de arritmias e IC e a consequente morbimortalidade desta doença.

Existem quatro mecanismos fisiopatogênicos descritos para explicar os efeitos da doença de Chagas sobre o sistema cardiovascular, o que demonstra a complexidade e a natureza multifatorial da doença. Estes mecanismos incluem: dano direto do parasita ao miocárdio, mecanismos imunes, disautonomia, e distúrbios microvasculares ^{7;8}.

A inflamação pode ser achada no miocárdio de pacientes em qualquer fase da doença de Chagas ^{72;73}, mas é mais proeminente nos pacientes com IC ⁷⁴. Acredita-se que a resposta inflamatória seja desencadeada pela persistência do parasita no miocárdio, já que antígenos ⁷⁵ ou material genômico ⁷⁶ do *T. cruzi* são achados nos focos inflamatórios. No entanto, a pobreza de parasitas presentes no miocárdio indica que o superestímulo de mecanismos imunes tem grande papel na inflamação presente no miocárdio ^{7;9}. Estas respostas incluem reação de hipersensibilidade retardada ^{77;78}, e autoimunidade/ mimetismo

antigênico atribuídas a exposição de antígenos devido a dano tecidual, reação autoimune cruzada, e ativação policlonal com produção de autoanticorpos ^{7;9;79}.

Disautonomia é secundária a intensa depopulação neuronal do sistema cardiovascular ⁷, resultando em anormalidades da regulação autonômica cardíaca com déficit da regulação parassimpática da FC ⁸⁰⁻⁸² e denervação do sistema nervoso simpático ⁸³. A disautonomia pode aumentar a vulnerabilidade a arritmias malignas e morte súbita ⁸⁴, e aumentar a dependência no aumento do débito sistólico para aumentar o débito cardíaco ⁸⁵.

Disfunção microvascular ocorre na doença de Chagas por desarranjos autonômicos ⁷, e, principalmente, pela inflamação do leito vascular ^{7;9}. Estes processos provocam vasoespasmo, trombos plaquetários, e aumento nos níveis de agentes vasoconstrictores ⁸⁶⁻⁸⁸ levando a isquemia microvascular, necrose celular, fibrose reparativa e amplificação da agressão inflamatória crônica ⁸⁶. De fato, pacientes com a forma cardíaca da doença de Chagas podem ter sintomas sugestivos de cardiopatia isquêmica inclusive com anormalidades de perfusão miocárdica vistas em exames complementares na ausência de doença coronariana ⁸⁹. Todos esses processos levariam a perda progressiva de cardiomiócitos com fibrose reparativa e remodelamento cardíaco até ocorrer a falência sistólica do VE. A partir de então, a ativação neuromoral e outros mecanismos compensatórios levariam à progressão da doença de forma similar ao que acontece em outras cardiomiopatias.

2.3. Fases clínicas da doença de Chagas

A doença de Chagas compreende duas fases clinicamente distintas: aguda e crônica. A fase crônica é dividida nas seguintes formas: indeterminada e crônica com organopatia cardíaca e/ou digestiva ⁹.

A fase aguda não é diagnosticada em mais de 90% dos casos de transmissão vetorial. A fase aguda dura de 6 a 8 semanas. A miocardite aguda é clinicamente aparente em aproximadamente 1% dos indivíduos infectados, sendo fatal em torno de 10% deles, devido a IC aguda, meningite, e raramente morte súbita. O prognóstico é em geral inversamente proporcional à idade do paciente e pior em crianças com miocardite ou encefalite grave ⁶⁹. Quando a miocardite é clinicamente aparente, o quadro clínico se assemelha ao de outros

casos de miocardite, com febre, taquicardia desproporcional, e edema. O ECG pode revelar taquicardia sinusal, baixa voltagem dos complexos QRS, prolongamento do intervalo PR e/ou QT e alteração da repolarização ventricular. Também podem ocorrer arritmias ventriculares, fibrilação atrial e bloqueio completo do ramo direito (BCRD), os quais indicam pior prognóstico⁹⁰. Além disso, pode ocorrer Inflamação no local de penetração dos parasitos na pele. Se este foi a região ocular, pode haver conjuntivite com edema palpebral unilateral e adenopatia satélite preauricular, o sinal de Romaña. No caso de transmissão congênita, podem ocorrer hepatoesplenomegalia, icterícia, hemorragia cutânea e sinais neurológicos, especialmente em neonatos prematuros. A transmissão oral também pode levar a expressão clínica da fase aguda similar à da forma vetorial, porém de forma mais frequente e severa que na transmissão vetorial⁷⁰.

A fase aguda pode ocorrer também como reativação infecciosa em pacientes na fase crônica que possuam co-morbidades que provoquem imunossupressão, causando lesões necróticas ou tumorais no cérebro, esôfago, e intensificação da miocardite^{91;92}.

Após a fase aguda, a vasta maioria dos indivíduos infectados permanece sem sintomas e sem evidência clínica de dano orgânico estrutural cardíaco ou digestivo durante todo o período da fase crônica indeterminada da doença de Chagas, a qual pode durar duas ou mais décadas antes que surjam ou não organopatias, sendo a mais importante a cardiopatia¹⁰. Na fase crônica indeterminada, embora o envolvimento orgânico não seja detectável ao exame físico ou por exames complementares, a sorologia é positiva, e persiste parasitemia de baixa intensidade. Não há, no entanto, um marcador confiável de quando ou se o paciente atingirá a forma crônica cardíaca.

O diagnóstico da infecção pelo *T. cruzi* pode ser feito por métodos parasitológicos ou sorológicos. No entanto, a acurácia dos testes parasitológicos é baixa na fase crônica da doença de Chagas devido à baixa parasitemia. Portanto, na fase crônica o diagnóstico é baseado em testes sorológicos^{14;15}. Os testes usualmente recomendados são o ensaio imunoenzimático (ELISA), a imunofluorescência indireta (IFI) ou a hemaglutinação indireta (HAI)^{15;93}. O consenso brasileiro recomenda que dois testes diferentes sejam feitos em paralelo. Se ambos concordam, então o

paciente é diagnosticado como ou sem doença de Chagas. Caso contrário, o resultado é inconclusivo e uma segunda amostra é coletada e ambos os testes são refeitos. Se o resultado permanece inconclusivo, uma terceira amostra é obtida para a realização de “western-blot” ou reação em cadeia da polimerase¹⁴. Estes dois testes ainda não são amplamente disponíveis e a nossa experiência é que a simples repetição de novos testes sorológicos irá elucidar quase a totalidade dos casos⁹³.

Cerca de 10-30% dos pacientes da fase crônica indeterminada evoluirão para a fase crônica cardíaca que é a manifestação mais importante da doença de Chagas quando a maioria das mortes relacionadas a esta doença ocorrem, relacionadas à ocorrência de IC, usualmente com predomínio da congestão sistêmica, arritmias ventriculares, eventos embólicos, e/ou bloqueios atrioventriculares¹¹⁻¹³. Além da forma crônica cardíaca, também há a forma crônica digestiva, caracterizada pelo desenvolvimento de megaesôfago e/ou megacólon, mas que não foi objeto desta Tese.

A fase crônica da doença de Chagas na sua forma cardíaca é atualmente classificada nos seguintes estágios, de acordo com a classificação do American College of Cardiology adaptada para a doença de Chagas, conforme recomendado pelo Consenso Brasileiro¹⁴:

- Estágio A: ECG com alterações típicas de doença de Chagas e ecocardiograma com função sistólica global e segmentar normais;
- Estágio B: ausência de clínica de IC com função sistólica global e/ou segmentar alteradas ao ecocardiograma, subdividido em: B1: FE do VE \geq 45% e B2: FE < 45%
- Estágio C: clínica compatível com IC presente ou no passado
- Estágio D: IC refratária a tratamento clínico

As alterações eletrocardiográficas consideradas típicas de acometimento do coração pela doença de Chagas são o BCRD, com ou sem hemibloqueio anterior esquerdo (HBAE) associado, extrassistolia ventricular frequente (>15% dos ciclos cardíacos⁹⁴), taquicardia ventricular não sustentada polimórfica ou repetitiva, bloqueio atrio-ventricular de segundo ou terceiro grau, bradicardia sinusal com FC < 40 batimentos por minuto (bpm), disfunção do nó sinusal, bloqueio de ramo esquerdo (BRE) de segundo ou terceiro grau, fibrilação

atrial, área elétrica inativa, e alterações primárias da repolarização ventricular (APRV). Alterações também comumente encontradas, mas que isoladamente não classificam o paciente como na fase cardíaca da doença de Chagas são bradicardia sinusal com FC \geq 40 bpm, baixa voltagem, alterações inespecíficas da repolarização ventricular, bloqueio incompleto do ramo direito, HBAE, extrassistolia ventricular rara ou isolada, e bloqueio atrio-ventricular de primeiro grau⁹. A alteração mais comum ao ECG é a extrassístole ventricular. Episódios de taquicardia ventricular não sustentada estão presentes em cerca de 40% dos pacientes com anormalidades contráteis regionais, e próximo de 90% naqueles com IC⁹⁵.

2.4. Ecocardiograma na doença de Chagas

O ecocardiograma atualmente é recomendado como parte da avaliação inicial de pacientes com sorologia positiva e sempre que houver mudanças no quadro clínico ou eletrocardiográfico¹⁵.

Ao ecocardiograma podem ser detectadas alterações segmentares contráteis isoladas ou associadas a diversos graus de dilatação e disfunção sistólica global do VE de leve até grave^{16;17}. As alterações segmentares acometem principalmente as paredes inferior e posterior do VE e o segmento apical. Alterações segmentares podem estar presentes em 13% dos pacientes com ECG normal, em 33% dos pacientes com ECG anormal, mas com área cardíaca normal à radiografia de tórax, e em 70% dos pacientes com ECG anormal, aumento da área cardíaca à radiografia de tórax, mas sem clínica de IC¹⁸. Em outro trabalho, as alterações segmentares estavam presentes em 53% dos pacientes com ECG anormal, mas com dimensão cardíaca normal e em 90% dos pacientes com ECG anormal e aumento dos diâmetros do VE⁹⁶. Em outro trabalho com pacientes que apresentam a forma indeterminada, a função sistólica global do VE foi invariavelmente normal¹⁸. Em 505 pacientes com ECG normal, 13% apresentavam alterações segmentares e apenas 0,8% tinham disfunção sistólica. Em contraste, em 257 pacientes com ECG anormal, 33% tinham alterações segmentares e 8% tinham disfunção sistólica¹⁸. Ambos estes grupos eram de pacientes com dimensões do VE preservadas.

Os aneurismas são mais frequentemente localizados na ponta e na parede posterior do VE ¹⁸. A prevalência do aneurisma na população geral com doença de Chagas é de 14%, sendo de 2% nos pacientes com ECG normal e 24% nos pacientes com ECG anormal ¹⁹. A prevalência média do aneurisma de VE foi de 8,5% em pacientes assintomáticos ou com disfunção leve de VE e de 55% em pacientes com disfunção moderada ou grave do VE ¹⁷. Os aneurismas podem ter aspecto em raquete, dedo de luva ou mamilar e podem ter também trombos em seu interior. Sem surpresa, os aneurismas estão associados a maior risco de eventos tromboembólicos ²⁰. A detecção de aneurismas em pacientes com eventos tromboembólicos prévios é fundamental para definir a conduta desses casos influenciando na decisão de iniciar anticoagulação.

Também se observa insuficiência das válvulas atrioventriculares, secundária à dilatação dos anéis valvares e deformação do aparelho subvalvar.

Outra complicação é a disfunção sistólica do VD. Esta, quando presente, pode ser secundária à disfunção sistólica do VE e hipertensão pulmonar ²¹ ou ser decorrente de acometimento primário do VD ²².

A disfunção diastólica é pouco estudada na doença de Chagas. Barros et al. ³² avaliaram a função diastólica usando o fluxo mitral e Doppler tecidual. O TD da onda E foi maior e o valor de E' foi menor nos pacientes com Chagas que em controles. Também foi detectada forte correlação entre a piora da função diastólica e da FE do VE, aumento das dimensões do VE e do AE. A velocidade da onda E' reduziu-se de forma linear conforme graus crescentes de disfunção diastólica ³². Nunes et al. ³³ avaliaram 93 pacientes com cardiopatia chagásica em fase dilatada. Entre eles, 26% dos pacientes apresentavam padrão normal de função diastólica, 27% déficit do relaxamento, 17% pseudonormal e 14% restritivo; no restante, o padrão de função diastólica não foi determinado.

Em outro trabalho, 902 pacientes foram analisados de forma retrospectiva ³⁴. A função diastólica foi avaliada ao Doppler através da análise do fluxo mitral. A gravidade da forma clínica foi definida conforme os estágios descritos anteriormente. Entre os 412 pacientes com ECG normal, 18% apresentavam déficit de relaxamento e o restante tinha função diastólica normal. Graus crescentes de disfunção diastólica foram associados com queda da FE e com estágios crescentes de gravidade da forma crônica cardíaca.

2.5. Marcadores prognósticos na doença de Chagas

O prognóstico da doença de Chagas depende muito da fase e da forma clínica que o paciente apresenta. As principais causas de óbito na doença de Chagas incluem a morte súbita, a IC progressiva e o acidente vascular encefálico, estimando-se que ocorram na América Latina cerca de 12 mil óbitos anuais diretamente relacionados à doença de Chagas ².

Pacientes na fase crônica indeterminada apresentam prognóstico benigno ¹⁴ com aparecimento de alterações ao ECG em no máximo 2% dos pacientes a cada ano ⁹⁷. Não há descrito qualquer parâmetro clínico ou de exames complementares que seja útil na estratificação de risco de pacientes na fase crônica indeterminada ¹⁵.

Portanto, os trabalhos que avaliam o prognóstico na doença de Chagas se concentram nos pacientes na fase crônica cardíaca. Mesmo assim, o prognóstico é na verdade fortemente influenciado pela presença e pelo grau de disfunção sistólica do VE, enquanto que pacientes com alterações apenas no ECG ainda preservam prognóstico relativamente benigno. Estudo que avaliou uma coorte de 538 indivíduos na fase crônica cardíaca exemplifica este conceito. As taxas de sobrevida em 5 anos foram bastante diferentes em pacientes no estágio A, com sobrevida de 98%, estágio B, com sobrevida de 91%, estágio C, com sobrevida de 45%, e de apenas 13% em 5 anos nos pacientes em estágio D ⁹⁸.

Em coorte de 738 pacientes ambulatoriais com a forma crônica cardíaca da doença de Chagas, o óbito foi diretamente relacionado à doença de Chagas em 87% dos casos ⁹⁹. As causas dos óbitos foram morte súbita em 74%, IC progressiva em 22%, e acidente vascular encefálico embólico em 4% dos pacientes. Análise de sobrevida revelou que a dispersão do intervalo QT calculada no ECG de 12 derivações e a dimensão sistólica final do VE (VEs) ao ecocardiograma foram os mais fortes marcadores independentes de mortalidade ⁹⁹.

Além disso, foi desenvolvido e validado um escore de risco para óbito em pacientes na fase crônica cardíaca da doença ¹⁰⁰. Este escore leva em consideração a classe funcional III ou IV (5 pontos), aumento de área cardíaca na radiografia de tórax (5 pontos), disfunção sistólica do VE ao ecocardiograma

(3 pontos), taquicardia ventricular não-sustentada no Holter de 24 horas (3 pontos), baixa voltagem do complexo QRS no ECG (2 pontos), e sexo masculino (2 pontos). Foram definidos três grupos de risco: baixo risco (0 a 6 pontos), risco moderado (7 a 11 pontos) e risco alto (12 a 20 pontos). Esse escore foi validado em uma coorte independente de pacientes resultando em mortalidade em 10 anos de 10% no grupo de baixo risco, 44% no grupo de risco moderado, e 84% no grupo de alto risco ¹⁰⁰.

Em outro estudo que avaliou o valor prognóstico de diversos parâmetros em 283 pacientes com doença de Chagas acompanhados ao longo de cerca de 10 anos, as variáveis que foram capazes de prever a ocorrência de óbito de forma independente após análise de regressão múltipla foram o grupo clínico, a distância do ponto E ao septo interventricular no modo M ≥ 22 mm, bloqueio atrio-ventricular de primeiro ou segundo grau, índice cardio-torácico aumentado na radiografia de tórax, elevação do segmento ST em derivações precordiais, idade ≥ 56 anos, e bloqueio de ramo direito ¹⁰¹.

Outro trabalho analisou o valor do ecocardiograma em 849 pacientes na fase crônica cardíaca sem clínica de IC. Neste grupo, apenas a progressão do grupo clínico, o VEs, e a FE do VE foram preditores de mortalidade ¹⁸. De fato, recente revisão sobre o prognóstico na fase crônica da doença de Chagas encontrou 12 trabalhos que analisaram eventos claramente definidos e usaram modelos de múltiplos preditores. Estes trabalhos incluíram um total de 4277 pacientes. A disfunção sistólica do VE vista ao ecocardiograma ou pela cineventriculografia foi o fator preditor de mortalidade independente mais comum e consistente ¹⁰². Portanto, o ecocardiograma revela informações de alto valor prognóstico para o seguimento clínico dos pacientes com doença de Chagas. Além da disfunção sistólica ventricular, a presença de taquicardia ventricular não-sustentada em pacientes com IC identifica pacientes com maior risco de evoluir com morte súbita ^{100;102;103}.

Outros fatores também já foram descritos como tendo valor prognóstico em pacientes na fase crônica cardíaca, como a classe funcional ¹⁰⁰, o volume do AE ³⁷, disfunção diastólica ¹⁰⁴ disfunção ventricular direita ¹⁰⁵, e peptídeo natriurético cerebral ¹⁰⁶.

3. Justificativa

A possibilidade de detecção precoce de acometimento cardíaco incipiente ao ecocardiograma na doença de Chagas é extremamente relevante. O uso de diferentes técnicas de avaliação da função diastólica pode demonstrar a presença da disfunção diastólica em pacientes ainda com função sistólica preservada. A disfunção diastólica pode resultar de maior acometimento do miocárdio pelo processo inflamatório e fibrosante que caracteriza a miocardite chagásica e identificar um grupo de pacientes com maior risco de progredir a estágios mais avançados da forma cardíaca da doença de Chagas.

Além disso, a avaliação da função do AE ganhou importância em diversas patologias e as novas técnicas de ecocardiografia, que incluem a avaliação tridimensional em tempo real e a avaliação da deformação do miocárdio pelo “strain” bidimensional, têm o potencial de melhorar a avaliação da função do AE. Assim será possível detectar se já existe alteração precoce da função do AE na doença de Chagas o que poderá ter significado clínico a ser determinado por futuros estudos.

4. Objetivos

4.1. Objetivo geral

Avaliar a presença de alterações precoces da função diastólica do VE e da função do AE usando novas técnicas ecocardiográficas em pacientes com doença de Chagas com função sistólica do ventrículo esquerdo preservada.

4.2. Objetivos específicos

1) Avaliar a função diastólica do VE pela combinação de análise do fluxo mitral, fluxo venoso pulmonar e Doppler tecidual em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente e cardíacos estágio A comparando com grupo controle.

2) Determinar o valor do “untwisting” do VE como forma de analisar a função diastólica do VE em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente e cardíacos estágio A e comparar com valores obtidos no grupo controle.

3) Avaliar a função do AE pela ecocardiografia tridimensional e pela deformação bidimensional em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente e cardíacos estágio A comparando com grupo controle.

4) Correlacionar os índices de função do AE com as variáveis da função diastólica e com a idade em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente e cardíacos estágio A.

5. Métodos

5.1. Desenho do estudo

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), com o número 0059.0.009.000-09, na data 09/11/2009. Realizamos os ecocardiogramas dos pacientes recrutados e encaminhados ao setor de ecocardiografia do IPEC colhendo as imagens necessárias para a realização do estudo, após o consentimento esclarecido dos mesmos. Os pacientes com doença de Chagas crônica foram classificados em pacientes sem lesão cardíaca aparente ao exame físico e análise do ECG ou com forma cardíaca classificada conforme recomendado pelo Consenso Brasileiro¹⁴ e descrita previamente na Introdução. Usamos o termo sem lesão cardíaca ao invés do termo indeterminado por não ser possível excluir totalmente a forma digestiva por não termos clisteropaco e seriografia de todos os pacientes. Os indivíduos controle foram recrutados entre os indivíduos encaminhados para o IPEC para esclarecimento diagnóstico de doença de Chagas. Todas as imagens obtidas foram arquivadas para análise “off-line”.

Os dados da função diastólica e da função do AE dos pacientes com doença de Chagas indeterminados e no estágio A foram analisados e comparados com os achados do grupo controle.

5.2. Pacientes

Os pacientes com diagnóstico de doença de Chagas foram recrutados no ambulatório de Chagas do IPEC. Os indivíduos controle foram recrutados entre os indivíduos encaminhados para o IPEC para esclarecimento diagnóstico de doença de Chagas. Foi realizada entrevista sobre o propósito do estudo e obtido consentimento assinado. Os dados clínicos de cada indivíduo foram obtidos a partir de análise do prontuário, anamnese e exame físico.

5.2.1. Critérios de inclusão

Pacientes portadores de doença de Chagas, diagnosticada em dois testes sorológicos diferentes (IFI e ELISA), de ambos os sexos, entre 18 a 60 anos de idade, em forma crônica sem lesão cardíaca aparente ou crônica cardíaca A. O limite de 60 anos de idade foi estabelecido devido à conhecida associação entre idade e disfunção diastólica¹⁰⁷.

O grupo controle foi recrutado entre indivíduos que procuram a nossa instituição com o intuito de esclarecerem se possuem doença de Chagas e que apresentarem sorologia negativa para doença de Chagas, exame físico e ECG normais e ecocardiograma com função sistólica global e segmentar normais e sem doença orovalvar significativa.

5.2.2. Critérios de exclusão

Pacientes portadores de co-morbidades que influenciem o desempenho cardíaco, incluindo cardiopatia isquêmica, doença orovalvar moderada ou grave; co-morbidades sistêmicas graves; co-morbidades que afetem a função diastólica, como hipertensão, diabetes, fibrilação atrial, marca-passo; ou forma digestiva grave associada.

5.3. Técnica Laboratorial

5.3.1. Sorologia

Foram considerados positivos para doença de Chagas os pacientes que apresentavam dois testes sorológicos distintos positivos, imunofluorescência e ELISA. Durante o período do estudo, o kit específico utilizado para o ELISA, com suas respectivas sensibilidades e especificidades informadas pelo fabricante, variou entre EIE CHAGAS Bio-Manguinhos (Rio de Janeiro, Brasil; sensibilidade 100%, especificidade 98,62%) e Wiener lab (Rosário, Argentina; sensibilidade 98,04%, especificidade 92,96%). O kit específico utilizado para a imunofluorescência, com suas respectivas sensibilidades e especificidades informadas pelo fabricante, variou entre o de Bio-Manguinhos (Rio de Janeiro, Brasil; sensibilidade 100%, especificidade 100%); o WAMA Immuno-con Chagas (São Paulo, Brasil; sensibilidade 100%, especificidade 100%); Imunofluor Chagas da Biocientífica (Buenos Aires, Argentina; sensibilidade

100%, especificidade 100%). Os testes foram realizados seguindo as instruções dos fabricantes.

5.3.2. Eletrocardiografia

As alterações eletrocardiográficas consideradas definidoras de acometimento cardíaco por doença de Chagas seguiram as recomendações do Consenso Brasileiro¹⁴. Foram considerados o BCRD, com ou sem HBAE associado, extrassistolia ventricular frequente (>15% dos ciclos cardíacos⁹⁴), taquicardia ventricular não sustentada polimórfica ou repetitiva, bloqueio atrio-ventricular de segundo ou terceiro grau, bradicardia sinusal com FC < 40 bpm, disfunção do nó sinusal, BRE de segundo ou terceiro grau, fibrilação atrial, área elétrica inativa, e APRV.

5.3.3. Aquisição das imagens e análise

As imagens foram adquiridas com equipamento Vivid 7 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA) equipado com transdutor de 3,5 MHz e transdutor 4-matrical de 2 a 4 MHz capaz de obter imagens 3D em tempo-real. Todos os estudos foram armazenados em mídia digital permitindo análise a “posteriori” das imagens ecocardiográficas em estação de trabalho equipada com software echopac (Echopac PC workstation, GE Medical Systems).

5.3.4. Ecocardiografia bi-dimensional e Doppler pulsado

As imagens foram obtidas nos cortes padrões do VE: paraesternal esquerdo nos eixos longo e curto (basal, médio e apical), e apical em 2-, 3- e 4- câmaras). As dimensões cardíacas foram medidas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁰⁸. O modo-M foi usado para medir os diâmetros do AE, e do VE no final da diástole (VE_d) e da sístole (VE_s). A FE e os volumes diastólico e sistólico finais do VE foram determinados pelo método de Simpson¹⁰⁹ usando imagens em 4- e 2- câmaras obtidas na janela apical. A análise das alterações da função segmentar foi feita a partir das imagens em 4-câmaras, 2-câmaras, 3-câmaras, e paraesternal nos eixos curto e longo usando-se a descrição padrão de 17 segmentos. Esta descrição é a seguinte: paredes anterior

(segmentos basal, médio e apical), septo-anterior (segmentos basal, médio e apical), septo-inferior (segmentos basal e médio), inferior (segmentos basal, médio e apical), ântero-lateral (segmentos basal, médio e apical) e ínfero-lateral (segmentos basal e médio), e ápice do VE. Cada segmento teve sua contratilidade classificada em normal, hipocinético, acinético ou discinético. O ápice do VE foi visualizado nos três cortes padrão apicais (4-câmaras, 2-câmaras, 3-câmaras) e em cortes modificados a partir destes na busca de aneurismas, que podem ser descritos como mamilar, em dedo de luva ou em raquete, e de trombos murais.

O fluxo mitral foi determinado colocando-se a amostra do Doppler pulsado na extremidade dos folhetos mitrais na janela 4-câmaras. A partir do fluxo mitral foram determinados os valores máximos da onda E e da onda A, a razão E/A, o TD da onda E, e o tempo de duração da onda A. Foi calculado a integral da curva de velocidade da onda E (E_{ITV}) e da onda A (A_{ITV}) e a fração de enchimento do VE durante a contração atrial (FEA) pela fórmula $(A_{ITV}/(E_{ITV} + A_{ITV})) * 100$ (Figura 5).

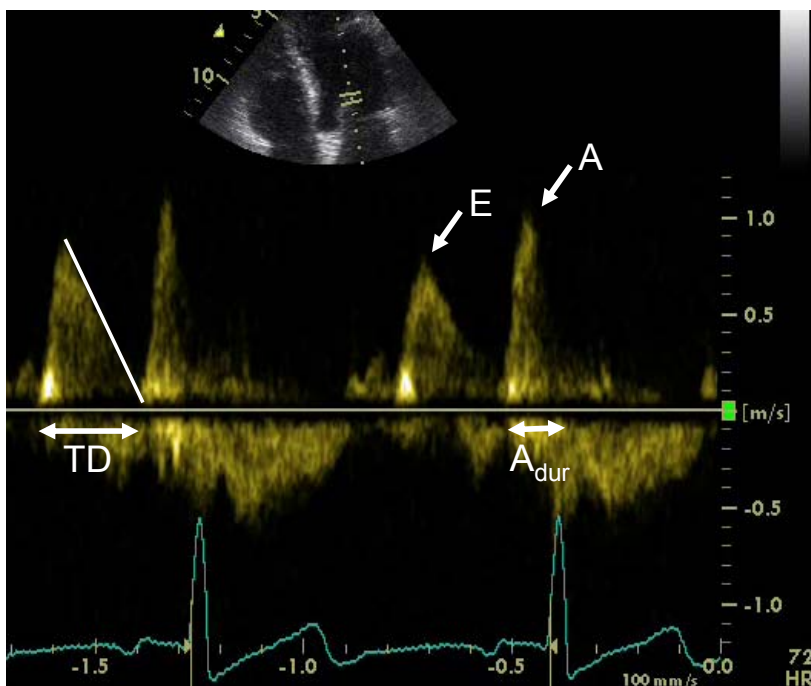


Figura 5. Fluxo mitral. Fluxo mitral obtido ao se colocar a amostra do Doppler pulsado na extremidade dos folhetos mitrais na janela 4-câmaras. Determina-se os valores máximos da velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido (E) e na contração atrial (A), o tempo de desaceleração (TD) da onda E, e o tempo de duração da onda A (A_{dur}).

O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), determinado como o tempo entre o fechamento da valva aórtica e a abertura da valva mitral, foi medido posicionando-se a amostra do Doppler contínuo no eixo longo apical entre a via de saída do VE e a valva mitral.

O fluxo venoso pulmonar foi adquirido com o cursor do Doppler pulsado na veia pulmonar superior direita e foram aferidas as velocidades máximas das ondas S e D, a relação S/D e a velocidade máxima e duração da onda Ar (Figura 6).

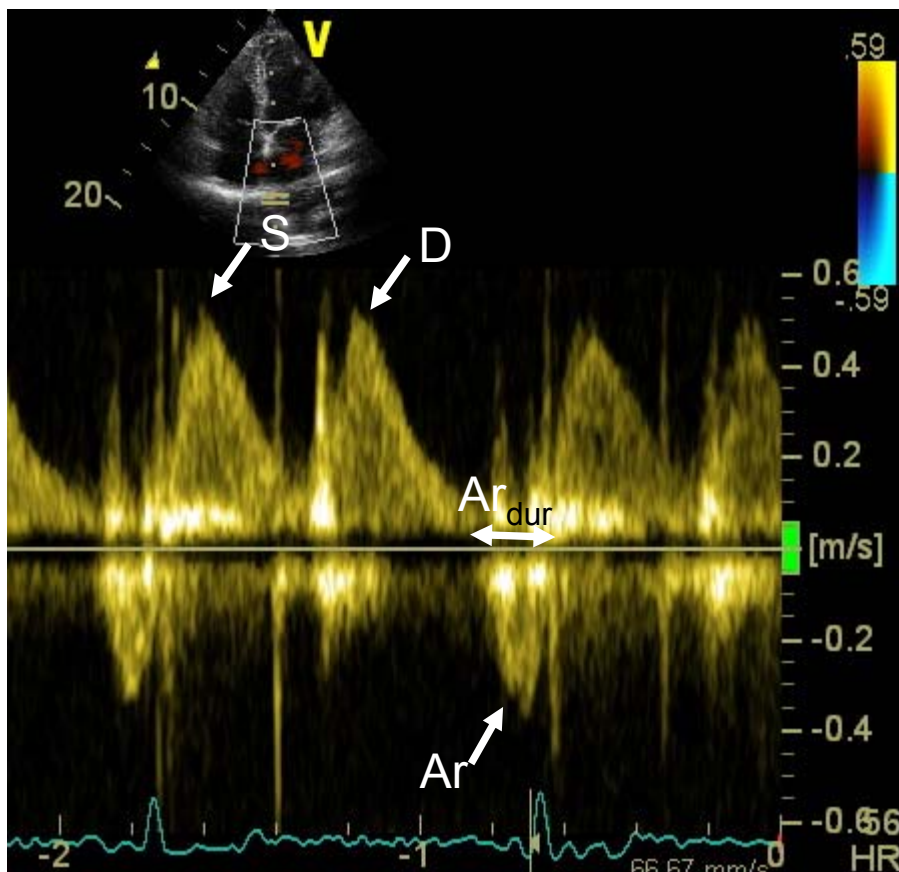


Figura 6. Fluxo venoso pulmonar. Fluxo venoso pulmonar obtido com o cursor do Doppler pulsado na veia pulmonar superior direita. São aferidas as velocidades sistólica (S) e diastólica (D), e a velocidade máxima da onda A reversa (Ar) e sua duração (Ar_{dur}).

O Doppler tecidual foi obtido no anel mitral em seus segmentos septal e lateral. As velocidades máximas das ondas E' e A' e do deslocamento miocárdio durante a sístole (S') foram determinadas. O valor de cada um destes componentes foi a média dos respectivos valores septal e lateral (Figura 7).

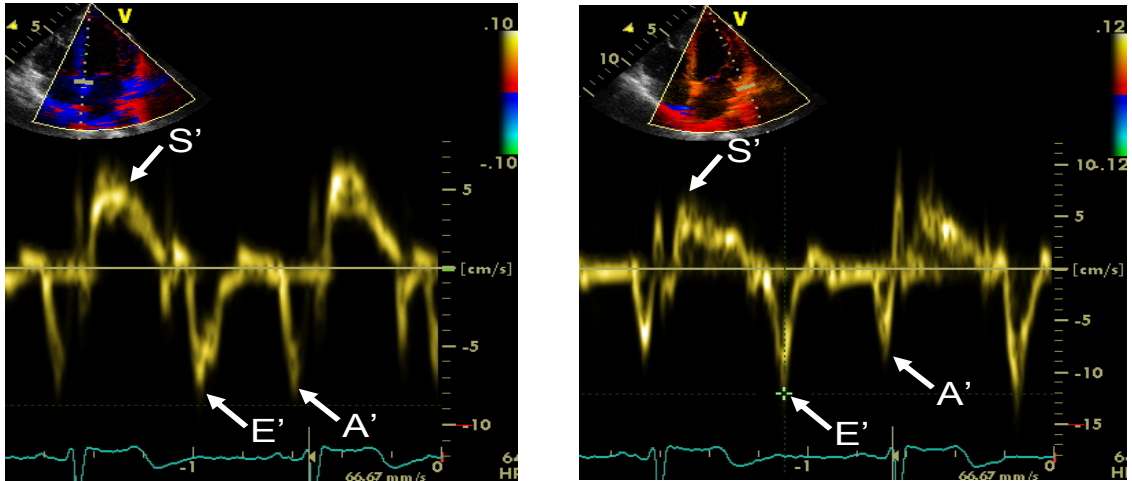


Figura 7. Doppler tecidual do anel mitral. O Doppler tecidual obtido no anel mitral em seus segmentos septal (painel à esquerda) e lateral (painel à direita). Determina-se os valores das velocidades máximas do deslocamento miocárdio durante a sístole (S'), no início (E') e no final da diástole (A') em cada segmento do anel mitral e calcula-se a média para cada variável do Doppler tecidual.

A velocidade de propagação (V_p) foi estimada no corte apical 4 câmaras com a caixa de fluxo colorido, sendo a linha de varredura do modo-M feita através do centro da coluna de sangue fluxo AE-VE da valva mitral até o ápice.

A linha de base do fluxo em cores foi deslocada para baixo do limite de Nyquist (ou seja, na direção do transdutor), para que o jato de maior velocidade central se apresentasse na cor azul e a V_p foi então medida como a inclinação da curva do primeiro “aliasing” a partir do plano da valva mitral até 4 cm em direção ao ápice do VE (Figura 8).

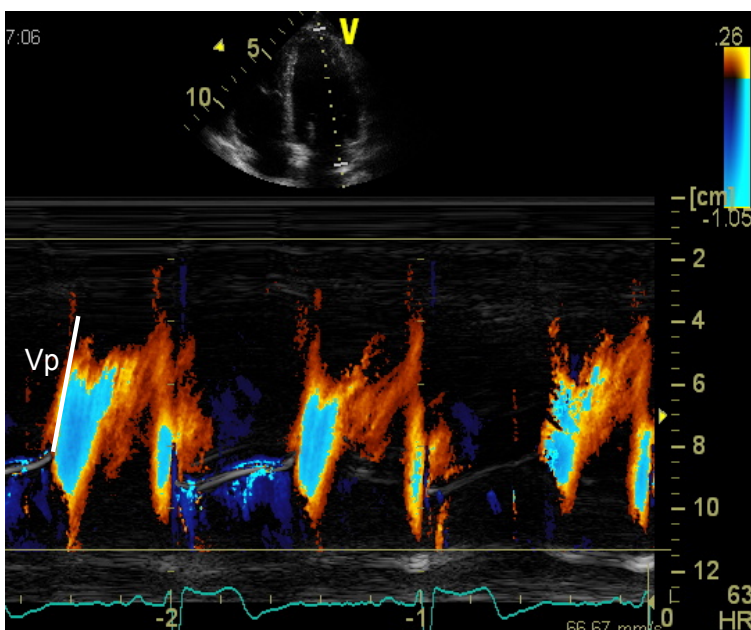


Figura 8. Velocidade de propagação.

Velocidade de propagação (V_p) estimada no corte apical 4 câmaras com uso do modo-M colorido. A linha de base do fluxo em cores foi deslocada para baixo do limite de Nyquist. A V_p foi medida como a inclinação da curva do primeiro “aliasing” a partir do plano da valva mitral até 4 cm em direção ao ápice do VE.

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi avaliada pelo gradiente sistólico de pressão entre o ventrículo e o átrio direitos, obtido através da insuficiência tricúspide analisada pelo Doppler contínuo, somado à estimativa da pressão do átrio direito. A pressão do átrio direito foi estimada conforme o diâmetro e o grau de colapso inspiratório da veia cava inferior, conforme recomendações da sociedade americana de ecocardiografia ¹⁰⁸ existentes na época que o estudo foi iniciado. Mais recentemente foram publicadas recomendações específicas sobre a quantificação de pressão do átrio direito ¹¹⁰.

A função sistólica do VD foi avaliada pelo Doppler tecidual do anel tricúspideo ao corte apical 4-câmaras pela medida da velocidade máxima do deslocamento miocárdio durante a sístole (S'_{VD}). Além disso, foi medido o deslocamento do anel tricúspideo ao modo-M ao corte apical 4-câmaras. A análise da função sistólica do VD foi realizada para caracterizar a normalidade da função global biventricular dos grupos estudados nesta Tese.

5.3.5. Ecocardiografia 3D

As imagens 3D em tempo real foram adquiridas a partir da janela apical em “full volume” ao final da expiração. As imagens foram analisadas a posteriori em estação de trabalho equipada com software (4D LV Cardio-view, TomTec, Munich, Alemanha). O software permite a detecção semi-automática das bordas endocárdicas do AE a cada foto durante o ciclo cardíaco ^{42;111}. Os traçados automáticos foram manualmente corrigidos conforme necessário. O apêndice atrial e a entrada das veias pulmonares foram excluídos do cálculo do volume do AE. Curvas tempo-volume foram obtidas para determinação dos volumes máximo, mínimo e pré-contração atrial do AE. Os seguintes índices de função do AE foram calculados conforme previamente descrito ¹¹¹. A fração total do esvaziamento do AE foi calculada como: $[(\text{volume máximo do AE} - \text{volume mínimo do AE}) / \text{volume máximo do AE}] \times 100$, a fração ativa do esvaziamento como: $[(\text{volume pré-contração atrial do AE} - \text{volume mínimo do AE}) / \text{volume pré-contração atrial do AE}] \times 100$, e a fração passiva do esvaziamento como: $[(\text{volume máximo do AE} - \text{volume pré-contração atrial do AE}) / \text{volume máximo do AE}] \times 100$ (Figura 3).

5.3.6. Deformação miocárdica bi-dimensional

O ϵ do AE foi calculado em imagens apicais 4-câmaras, 2-câmaras e 3-câmaras usando o software apropriado para detectar a deformação miocárdica a partir de imagens bi-dimensionais (Echopac PC workstation, GE Medical Systems ou similar). Este software já foi validado para a medida do ϵ do VE^{53;54} e detecta e segue o padrão de refração ultrassonográfica da imagem bi-dimensional. As imagens bidimensionais de um ciclo cardíaco específico são selecionadas e a superfície endocárdica do AE é manualmente traçada. O software cria então automaticamente uma região de interesse, a qual é manualmente ajustada para cobrir toda a espessura do miocárdio. Antes do processamento, é gerado um cine loop para confirmar se a linha interna da região de interesse que acompanha a borda do endocárdio durante todo o ciclo cardíaco está bem posicionada. O software divide a parede do AE em 6 segmentos. Os segmentos cujas qualidades da imagem não forem adequadas são rejeitados e excluídos da análise. Finalmente, o software calcula o ϵ longitudinal para os seis segmentos em cada uma das janelas apicais citadas acima. Apenas para a janela apical 3-câmaras são excluídos os 3 segmentos antero-septais, por corresponderem à parede posterior da aorta, conforme recomendado na literatura^{59;60}.

Na análise do ϵ do AE usamos o início da onda P do ECG como o ponto de referência, como previamente proposto na literatura⁶⁰. Este método permite que se reconheça o valor de pico do ϵ positivo do AE ($\epsilon_{pico\ pos}$), o qual corresponde ao componente condutivo da função do AE, o valor de pico do ϵ negativo do AE ($\epsilon_{pico\ neg}$), o qual corresponde ao componente contrátil da função do AE, e à soma destes valores prévios que corresponde ao ϵ total do AE (ϵ_{total}), que por sua vez corresponde ao componente reservatório da função do AE (Figura 4).

5.3.7. Torção e “untwisting” do VE

A torção do VE é definida como a diferença na rotação do VE entre o plano basal e o apical determinada pela análise da deformação bi-dimensional. A rotação do VE é o deslocamento angular ($^{\circ}$) de um segmento do VE sobre o eixo central do VE na imagem no eixo-curto. A rotação anti-horária do VE vista da ponta do VE é expressa em valores positivos. Para o cálculo da rotação do

VE foi primeiramente calculada a deformação miocárdica em imagens ao eixo-curto ao nível da valva mitral e ápice usando o software “echopac”^{52;54}. As imagens utilizadas para análise foram adquiridas em alta frequência de quadros (86 a 115 quadros/s) sendo a mesma frequência tanto para o eixo-curto ao nível basal do VE, ou seja, ao nível da valva mitral, quanto para o eixo-curto apical, definido como a cavidade do VE sem músculo papilar visível. A região de interesse e o processamento da imagem para o cálculo da deformação do miocárdio foram realizados de forma similar à descrita na seção 4.3.4. Finalmente, o software calculava a deformação miocárdica e a rotação em graus de cada segmento em torno do eixo central do VE em cada uma das janelas citadas acima. A rotação basal e apical é a média da rotação dos segmentos do plano basal e apical. A torção do VE foi calculada medindo-se a diferença entre os valores de rotação basal e apical para cada ponto temporal ao longo do ciclo cardíaco usando-se programa Excel 2000 ou similar (Microsoft Corp, Seattle, WA). Da mesma forma que a torção do VE ocorre na sístole, na diástole ocorre o “untwisting” quando as fibras voltam à sua disposição logo antes do início da sístole. O valor máximo deste movimento ocorre logo no início da diástole e é um potencial novo marcador de função diastólica do VE (Figura 9).

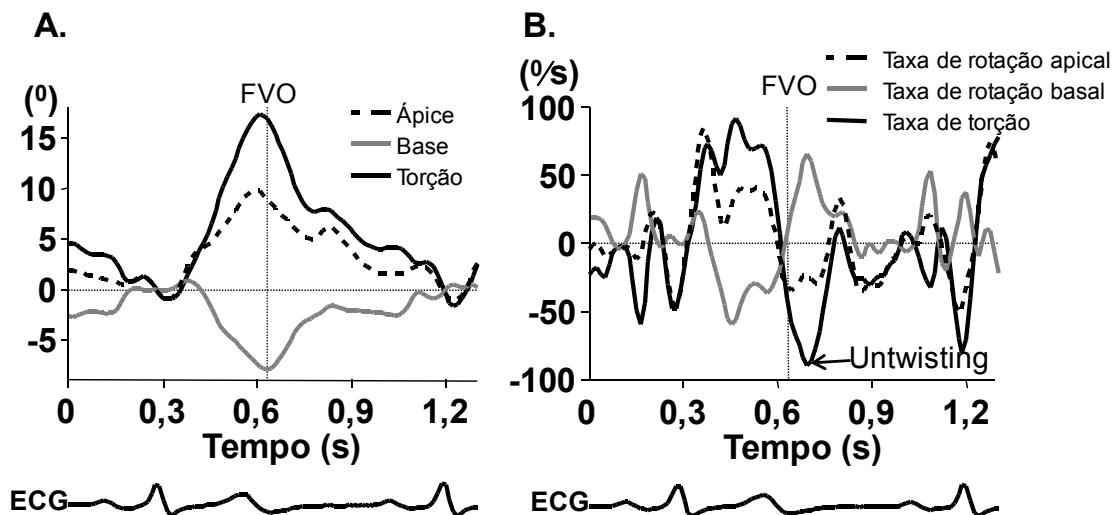


Figura 9. Torção e “Untwisting” do VE. Exemplo de torção (A.) e “untwisting” do VE (B.). **A.** Notar o padrão normal de torção (linha preta) com torção positiva resultado de rotação anti-horária do ápice (linha tracejada) e rotação horária da base (linha cinza). A rotação anti-horária é representada em valores positivos e a horária em valores negativos. **B.** Representação da derivada da rotação em função do tempo. A linha preta representa a primeira derivada da torção. O seu valor máximo negativo é o valor máximo de “untwisting” do VE.

5.4 - Estatística

Os pacientes foram agrupados conforme a fase clínica em que se encontravam na época da realização do ecocardiograma. Os cálculos foram feitos usando-se programas estatísticos disponíveis comercialmente (GraphPad Prism 3.02 - GraphPad Software Inc., San Diego, CA, e MedCalc 9.2.0.2 - Mariakerke, Bélgica). Os dados contínuos são apresentados sob a forma de média \pm desvio padrão e as variáveis discretas como percentagens. As variáveis contínuas foram testadas para normalidade por testes padrão de normalidade (teste Kolmogorov-Smirnov). As variabilidades intra e interobservador foram analisadas por teste de Bland-Altman e análise de coeficiente de correlação. As diferenças entre os achados dos pacientes indeterminados ou cardíacos e o grupo controle foram testadas por teste t de Student ou por análise de variância seguida de pós-teste de Newman-Keuls. A diferença foi considerada significativa com $P < 0,05$.

Para cálculo do tamanho amostral, estimou-se que o valor médio normal do ϵ total do AE seja de $38 \pm 8\%$, do $\epsilon_{pico\ pos}$ do AE seja de $23 \pm 6,7\%$, e do $\epsilon_{pico\ neg}$ do AE seja de $-15 \pm 3,5\%$ ⁵⁹. Considerando-se uma queda de ao menos 20% do valor como tendo valor fisiológico, e supondo-se que o desvio padrão na população estudada será similar à da literatura, calculamos ser necessário tamanho amostral de cerca de 16 pacientes indeterminados e no estágio A, 29 pacientes indeterminados e no estágio A, ou 22 pacientes indeterminados e no estágio A para comparação respectivamente do ϵ total do AE, do $\epsilon_{pico\ pos}$ do AE, ou do $\epsilon_{pico\ neg}$ do AE contra controles (assumindo erro α de 5% e β de 20%). Portanto, consideramos que o tamanho amostral de 29 pacientes em cada grupo de pacientes com doença de Chagas seria adequado ao estudo.

6. Resultados

6.1. Pacientes

Entre março de 2010 e agosto de 2011, 190 pacientes com doença de Chagas e 25 controles entre 18 e 60 anos de idade foram recrutados para o estudo. Destes, 6 foram excluídos devido à doença coronariana, 14 por serem usuários de marcapasso, 30 devido à hipertensão, 4 devido à diabetes mellitus, 1 devido à doença orovalvar, 2 devido à fibrilação atrial, 1 devido à doença digestiva associada, 1 por gravidez, 1 por cardiopatia congênita, 2 por janela inadequada, 2 por doença sistêmica associada. Sobraram então 52 pacientes sem lesão cardíaca aparente, 29 pacientes no estágio A, 22 no estágio B, 18 no estágio C e 5 no estágio D. Foram objeto desta Tese os 52 pacientes sem lesão cardíaca aparente e os 29 pacientes no estágio A, além dos controles.

Os pacientes participantes do estudo eram semelhantes quanto à idade, superfície corporal, e proporção de sexo masculino. Os pacientes do estágio A apresentaram ao ECG bloqueio completo de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo e alterações primárias da repolarização ventricular mais frequentemente que nos demais dois grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos grupos de pacientes avaliados

	Controles n=25	Sem lesão cardíaca aparente n=52	Estágio A n=29
Idade (anos)	42± 7	45± 9	47±9
Sexo masculino	52%	46%	31%
IMC (g/m ²)	26±4	26±4	25±4
ECG			
BRDC	0%	0%	79,3%*†
BRE	0%	0%	3,4%
HBAE	0%	3,8%	48,3%*†
APRV	0%	0%	37,9%*†

APRV, alterações primárias da repolarização ventricular, BRDC, bloqueio completo do ramo direito; BRE, bloqueio de ramo esquerdo; ECG, eletrocardiograma; HBAE, hemibloqueio anterior esquerdo.

* p < 0,05 vs. controles, † p < 0,05 vs. sem lesão cardíaca aparente

6.2. Diâmetros cavitários e função sistólica do VE e do VD.

Os diâmetros cavitários do AE e do VE, tanto o diastólico quanto o sistólico, e a massa indexada do VE foram similares entre os grupos. A FE do VE e o pico de velocidade da onda S' também foram similares entre os grupos, denotando função sistólica do VE similar entre os grupos. Em relação à função sistólica do VD, os dois parâmetros avaliados, pico da velocidade da onda S' e excursão do anel tricuspídeo ao modo-M, também foram similares entre os grupos avaliados (Tabela 3).

Tabela 3. Diâmetros cavitários e função sistólica

	Controles n=25	Sem lesão cardíaca aparente n=52	Estágio A n=29
AE (cm)	3,4±0,5	3,5±0,4	3,6±0,4
VEd (cm)	5,1±0,4	5,0±0,5	5,2±0,4
VEs (cm)	3,1±0,4	3,0±0,4	3,2±0,5
FE Simpsons (%)	68±5	68±7	66±7
Massa VE (g/m ²)	58±13	66±18	67±19
S' VE (cm/s)	9,4±1,9	9,1±1,8	8,8±1,8
S' VD (cm/s)	14,5±2,0	14,4±2,1	13,6±2,5
Exc anel tric (mm)	24±3	24±3	25±5
PSAP (mmHg)	27±3	29±4	28±5

AE, átrio esquerdo; Exc anel tric, excursão do anel tricuspídeo; FE, fração de ejeção; PSAP, pressão sistólica de artéria pulmonar; S', velocidade máxima do deslocamento miocárdio durante a sístole; VD, ventrículo direito; VEd, diâmetro do ventrículo esquerdo no final da diástole; VEs, diâmetro do ventrículo esquerdo no final da sístole.

6.3. Função diastólica

A função diastólica do VE apresentou piora progressiva do grupo sem lesão cardíaca aparente para o estágio A, em relação ao grupo controle. Entre os pacientes do grupo sem lesão cardíaca aparente, 6 (11,5%) apresentavam déficit de relaxamento e 1 (2%) apresentava disfunção diastólica do tipo pseudo-normal. Entre pacientes no grupo A, 10 (35,5%) apresentavam déficit de relaxamento e 4 (13,5%) apresentavam função diastólica pseudo-normal. Enquanto isso, todos os controles apresentavam função diastólica normal ($p=0,0001$). No entanto, os valores médios da razão E/A, do TD da onda E, da FEA, do TRIV, e do “untwisting” não foram significativamente diferentes entre os grupos (Tabela 4, Figura 10). No fluxo de veia pulmonar, apenas o pico de velocidade da onda S foi maior nos grupos sem lesão cardíaca aparente e estágio A em relação aos controles. A razão entre a onda E e a V_p foi maior no estágio A em relação aos controles (Tabela 4). Ao contrário, no Doppler tecidual houve diferenças significativas entre os grupos. A onda A' foi maior em ambos os grupos sem lesão cardíaca aparente e estágio A em relação aos controles. A onda E' foi menor no grupo estágio A que em relação ao grupo sem lesão cardíaca aparente e controles. Houve queda progressiva da razão E'/A' e aumento progressivo da razão E/E' dos controles, em relação aos pacientes sem lesão cardíaca aparente e do grupo A, caracterizando uma progressão da disfunção diastólica do grupo controle para o sem lesão cardíaca aparente e Estágio A (Tabela 4, Figura 11).

Vale ressaltar que os registros de fluxo mitral, Doppler tecidual e velocidade de propagação foram obtidos para todos os pacientes. O fluxo de veia pulmonar também foi obtido em quase todos os pacientes, com exceção de 1 paciente sem lesão cardíaca aparente e de 2 do grupo A.

Tabela 4. Função diastólica do VE

	Controles n=25	Sem lesão cardíaca aparente n=52	Estágio A n=29
E/A	1,5±0,2	1,5±0,4	1,3±0,4
TD (ms)	169±33	170±28	187±50
FEA (%)	31±6	34±8	36±8
TRIV (ms)	91±18	98±20	96±21
E' (cm/s)	13,0±2,1	11,9±3,2	10,2±2,7*†
A' (cm/s)	9,0±1,7	10,1±2,1*	10,4±2,3*
E/E'	5,8±1,6	7,0±1,7*	8,0±2,9*†
E'/A'	1,5±0,3	1,2±0,5*	1,0±0,3*†
S (cm/s)	48±11	55±12*	57±10*
D (cm/s)	53±10	51±12	52±11
S/D	0,9±0,2	1,1±0,4	1,1±0,3
Ar (cm/s)	28±6	30±7	33±10
Vp (cm/s)	72±21	69±23	63±27
E/Vp	1,09±0,40	1,23±0,36	1,36±0,47*
Untwist (^o /s)	-106±23	-97±37	-99±31

A, pico de velocidade do fluxo mitral na contração atrial; A', velocidade máxima do deslocamento miocárdio no final da diástole; Ar, velocidade máxima da onda A reversa; D, pico de velocidade diastólica do fluxo pulmonar; E, pico de velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido; E', velocidade máxima do deslocamento miocárdio no início da diástole; FEA, fração de enchimento atrial; S, pico de velocidade sistólica do fluxo pulmonar; TD, tempo de desaceleração da onda E; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; Vp, velocidade de propagação.

* p < 0,05 vs. controles, † p < 0,05 vs. sem lesão cardíaca aparente

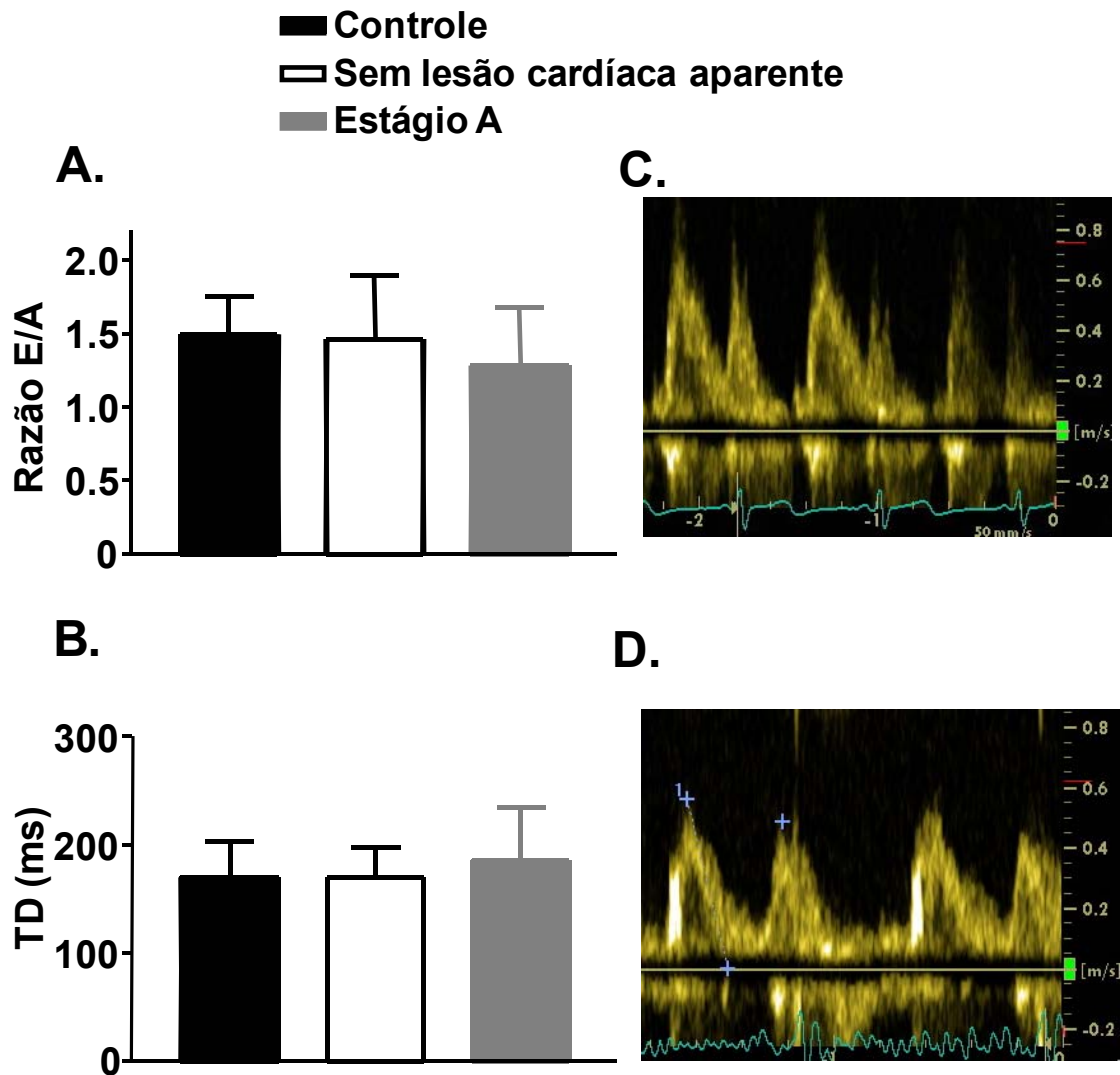


Figura 10. Fluxo mitral em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente (□), estágio A (■) e controles (■). Gráfico de barras demonstrando razão E/A (A) e TD (B) similar entre os grupos estudados. À direita, exemplos de fluxo mitral obtidos de indivíduo controle (C) e de paciente no estágio A (D).

A, pico de velocidade do fluxo mitral na contração atrial; E, pico de velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido; TD, tempo de desaceleração da onda E.

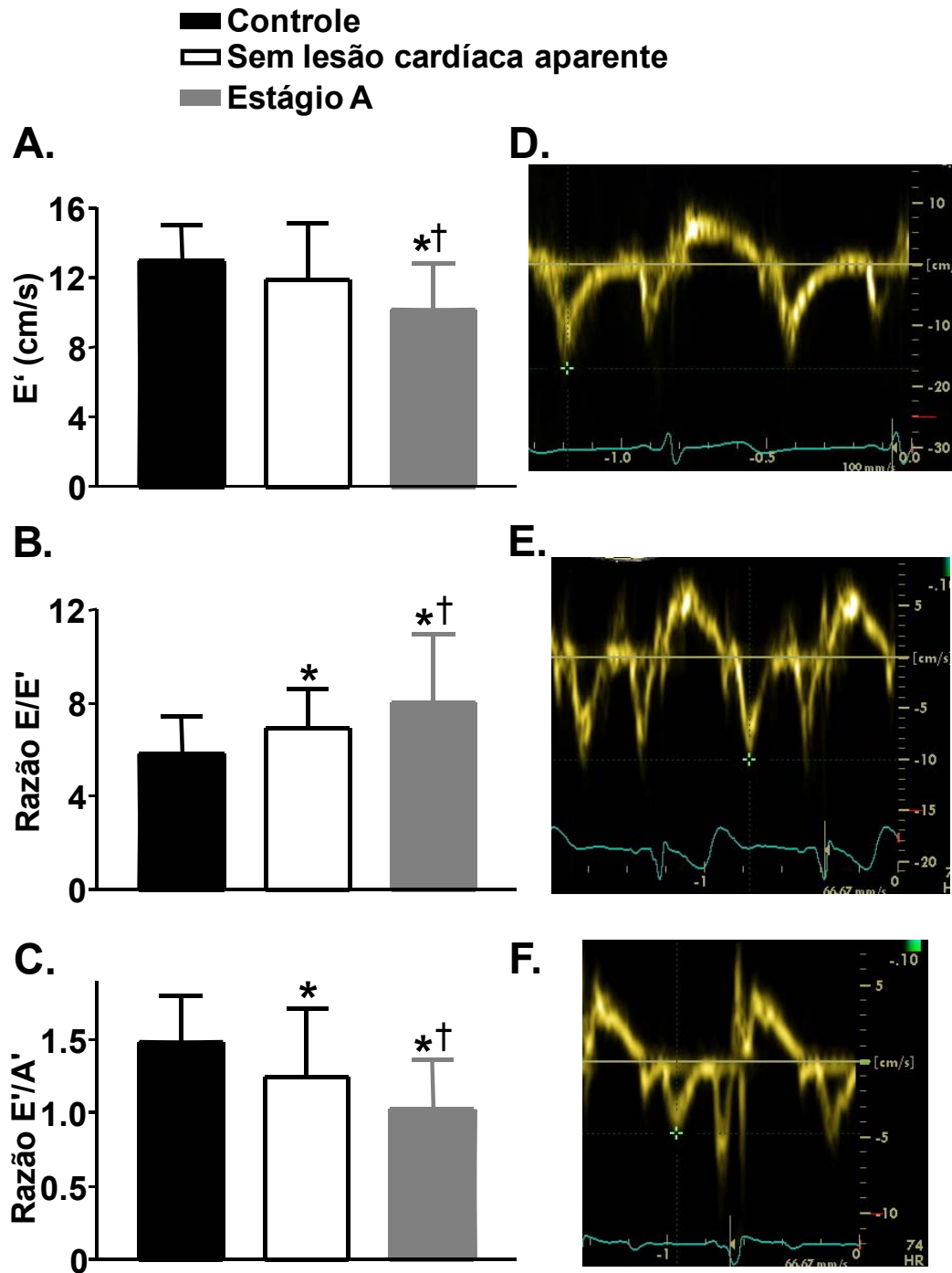


Figura 11. Doppler tecidual em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente (□), estágio A (■) e controles (■). Gráfico de barras demonstrando redução da velocidade E' (A) em pacientes no estágio A em relação a controles e pacientes sem lesão cardíaca aparente. A razão E'/E' (B) é maior e a razão E'/A' (C) é progressivamente menor de controles para pacientes sem lesão cardíaca aparente e pacientes do grupo A. À direita, exemplos de Doppler tecidual obtidos de indivíduo controle (D), de paciente sem lesão cardíaca aparente (E) e de paciente no estágio A (F).

A', velocidade máxima do deslocamento miocárdio no final da diástole; E', velocidade máxima do deslocamento miocárdio no início da diástole.

* $p < 0,05$ vs. controles, † $p < 0,05$ vs. sem lesão cardíaca aparente.

6.4. Função do AE ao ecocardiograma tridimensional

Os volumes mínimo e pré-contração atrial do AE foram maiores no grupo estágio A em relação aos controles, porém sem diferença significativa entre pacientes sem lesão cardíaca aparente e estágio A. O volume máximo do AE apresentou tendência a ser maior em pacientes do grupo do estágio A que em relação aos controles. No entanto, não houve diferença significativa na fração de esvaziamento total, ativa ou passiva do AE entre os três grupos (Tabela 5, Figura 12).

Vale ressaltar que em apenas 1 paciente do grupo sem lesão cardíaca aparente e 1 do grupo estágio A não foi possível a obtenção de imagens de qualidade técnica aceitável para a medida do volume do AE pelo ecocardiograma tridimensional.

6.5. Função do AE pela análise da deformação bidimensional

O $\mathcal{E}_{pico\ pos}$ do AE apresentou valor médio menor nos pacientes do grupo A que em pacientes do grupo sem lesão cardíaca aparente e em controles. Os demais parâmetros de avaliação da função do AE pelo “strain” bidimensional não apresentaram diferença significativa entre os grupos (Tabela 6, Figura 13).

Em apenas um paciente do grupo estágio A não foi possível a obtenção de imagens de qualidade técnica aceitável para a medida do \mathcal{E} do AE.

Tabela 5. Função do AE ao ecocardiograma tridimensional

	Controles n=25	Sem lesão cardíaca aparente n=52	Estágio A n=29
AE Vol máx (ml/m ²)	20,0±4,9	21,8±5,8	22,5±5,0‡
AE Vol mín (ml/m ²)	7,7±2,5	7,9±2,3	9,0±2,6*
AE Vol pre-A (ml/m ²)	10,6±2,9	11,6±3,4	12,7±3,6*
FE Total AE (%)	61±7	63±7	60±8
FE Ativo AE (%)	27±8	31±9	29±10
FE Passivo AE (%)	46±9	46±10	43±11

AE, átrio esquerdo; FE, fração de esvaziamento; Vol, volume.

* p < 0,05 vs. controles, † p < 0,05 vs. sem lesão cardíaca aparente; ‡ p=0,07 vs. controles.

Tabela 6. Função do AE pela análise de deformação bidimensional

	Controles n=25	Sem lesão cardíaca aparente n=52	Estágio A n=29
$\mathcal{E}_{pico\ neg}$ do AE (%)	-12,5±2,9	-13,0±2,6	-12,9±2,6
$\mathcal{E}_{pico\ pos}$ do AE (%)	17,8±4,3	17,9±4,8	15,1±4,2*†
\mathcal{E}_{total} do AE (%)	30,3±5,4	30,9±5,3	28,0±5,3

AE, átrio esquerdo; $\mathcal{E}_{pico\ neg}$, valor máximo do “strain” negativo; $\mathcal{E}_{pico\ pos}$, valor máximo do “strain” positivo; \mathcal{E}_{total} , valor do “strain” total

* p < 0,05 vs. controles, † p < 0,05 vs. sem lesão cardíaca aparente.

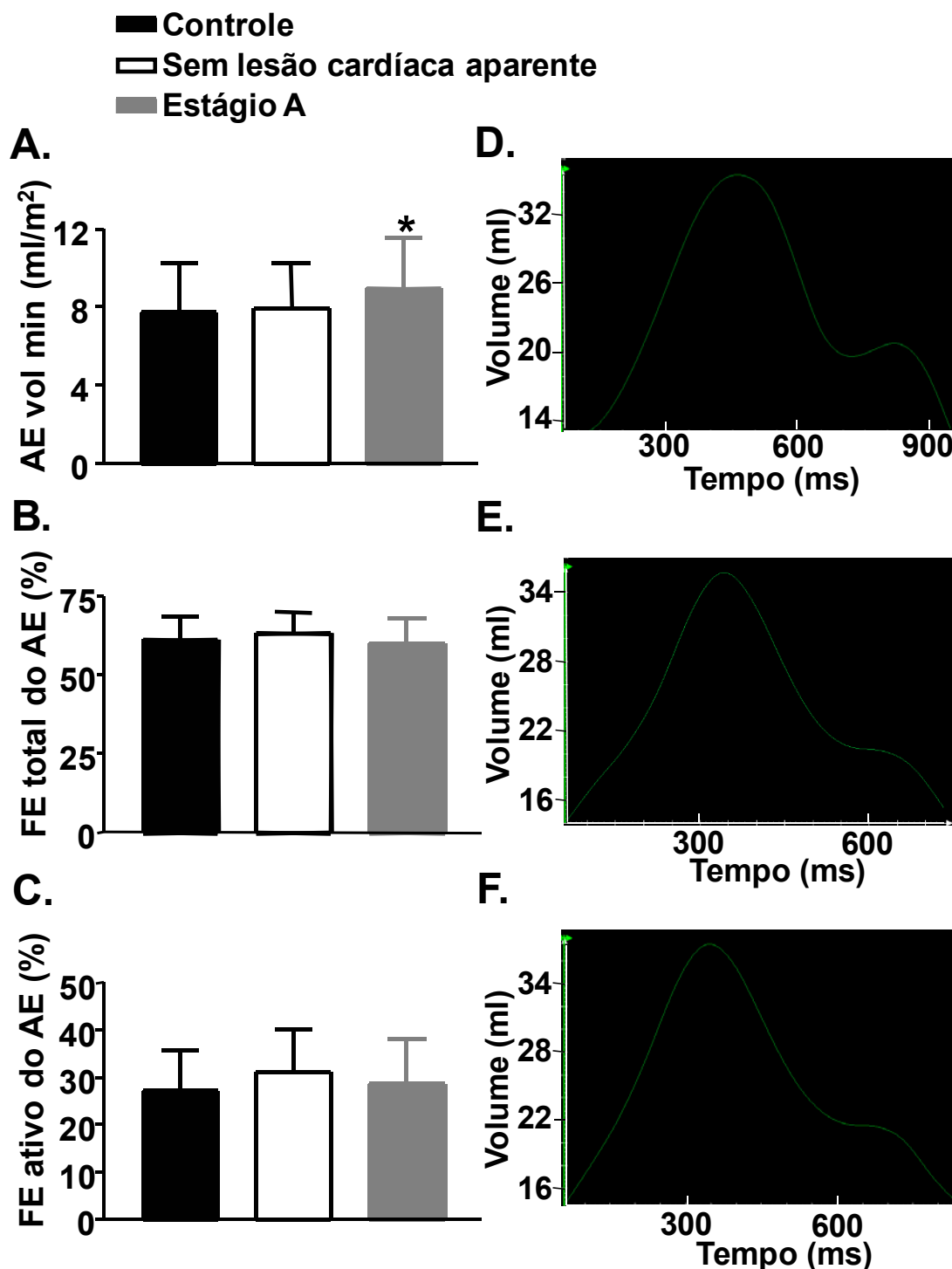


Figura 12. Função do AE pelo ecocardiograma tridimensional em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente (□), estágio A (■) e controles (■). Gráfico de barras demonstrando aumento do volume mínimo indexado do AE em pacientes do grupo estágio A em relação aos controles (A). Não houve diferença significativa na fração de esvaziamento total (B) ou ativa (C) do AE entre os três grupos estudados. À direita, exemplos de curvas tempo-volume do AE obtidas de indivíduo controle (D) e de pacientes sem lesão cardíaca aparente (E) e de paciente no estágio A (F).

AE, átrio esquerdo; FE, fração de esvaziamento; vol, volume.
 * p < 0,05 vs. controles.

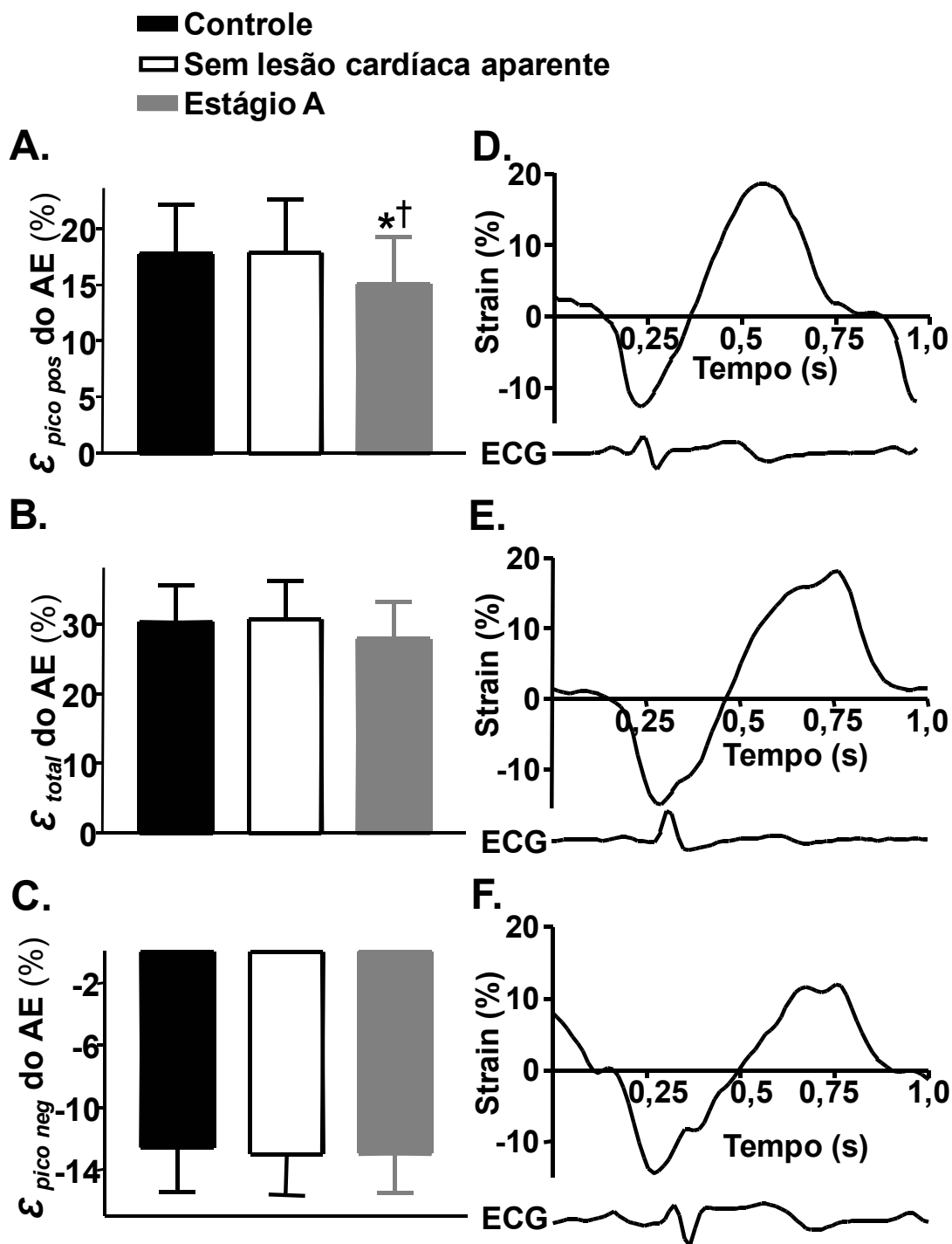


Figura 13. Função do AE pela análise da deformação bidimensional em pacientes com doença de Chagas sem lesão cardíaca aparente (□), estágio A (▒) e controles (■). Gráfico de barras demonstrando do redução $\epsilon_{\text{pico pos}}$ do AE em pacientes do grupo estágio A em relação aos pacientes do sem lesão cardíaca aparente e controles (A). Não houve diferença significativa no ϵ_{total} do AE (B) ou no $\epsilon_{\text{pico neg}}$ do AE (C) entre os três grupos estudados. À direita, exemplos de curvas de ϵ do AE obtidas de indivíduo controle (D) e de pacientes sem lesão cardíaca aparente (E) e no estágio A (F). AE, átrio esquerdo; ϵ , deformação bidimensional; ECG, eletrocardiograma. * $p < 0,05$ vs. controles, † $p < 0,05$ vs. sem lesão cardíaca aparente.

6.6. Correlações entre função de AE e variáveis de função diastólica do VE

Para a análise dessas correlações, analisamos os dados dos pacientes sem lesão cardíaca aparente e no estágio A juntos.

A correlação entre os índices de função do AE avaliados pela ecocardiografia tridimensional com os parâmetros de função diastólica revelou melhor correlação entre as frações de esvaziamento total e passivo do AE com índices que avaliam a fase de enchimento rápido do VE (Tabela 7). Além disso, ambas as frações de esvaziamento total e passivo do AE tiveram fraca correlação inversa com a idade ($r=-0,29$; $p=0,008$ e $r=-0,28$; $p=0,01$, respectivamente), enquanto que a fração de esvaziamento ativa do AE não teve correlação com a idade.

A fração de esvaziamento total do AE, medida da função reservatório do AE, teve melhor correlação com o pico de velocidade da onda E ($r=0,34$; $p=0,002$) e da onda E' ($r=0,35$; $p=0,002$), a FEA ($r=-0,31$; $p=0,004$), e a razão E'/A' ($r=0,31$; $p=0,004$). A fração de esvaziamento total do AE não apresentou correlação significativa com a razão E/A, o TD da onda E, TRIV, razão E/E', velocidade de propagação, untwist ou índices derivados do fluxo de veia pulmonar (Tabela 7).

A fração de esvaziamento passivo do AE, medida da função condutiva do AE, teve melhor correlação com o pico de velocidade da onda E ($r=0,32$; $p=0,003$) e da onda E' ($r=0,31$; $p=0,005$), a FEA ($r=-0,34$; $p=0,002$), TRIV ($r=-0,25$; $p=0,02$), razão E/A ($r=0,23$; $p=0,04$), e a razão E'/A' ($r=0,29$; $p=0,009$). A fração de esvaziamento passivo do AE não apresentou correlação significativa com o TD da onda E, razão E/E', velocidade de propagação, untwist ou índices derivados do fluxo de veia pulmonar (Tabela 7).

A fração de esvaziamento ativa do AE, medida da função contrátil do AE, não apresentou correlação significativa com o pico da onda A', da onda A, da onda Ar ou com a FEA (Tabela 7).

A correlação entre os índices de função do AE avaliados pela deformação bidimensional com os parâmetros de função diastólica revelou melhor correlação com índices derivados do Doppler tecidual (Tabela 7). Além disso, ambos $\varepsilon_{pico\ pos}$ do AE e ε_{total} do AE tiveram correlação inversa com a

idade ($r=-0,37$; $p=0,0007$ e $r=-0,25$; $p=0,03$, respectivamente), enquanto que o $\varepsilon_{\text{pico neg}}$ do AE não teve correlação com a idade.

O $\varepsilon_{\text{total}}$ do AE, medida da função reservatório do AE, teve melhor correlação com o pico de velocidade da onda E ($r=0,27$; $p=0,01$) e da onda E' ($r=0,44$; $p<0,0001$), razão E/A ($r=0,27$; $p=0,02$), TD da onda E ($r=-0,27$; $p=0,01$), TRIV ($r=-0,27$; $p=0,02$), razão E/E' ($r=-0,29$; $p=0,009$), e a razão E'/A' ($r=0,44$; $p<0,0001$). O $\varepsilon_{\text{total}}$ do AE não apresentou correlação significativa com a FEA, velocidade de propagação, untwist ou índices derivados do fluxo de veia pulmonar (Tabela 7).

O $\varepsilon_{\text{pico pos}}$ do AE, medida da função condutiva do AE, teve melhor correlação com o pico de velocidade da onda E ($r=0,41$; $p=0,0002$) e da onda E' ($r=0,50$; $p<0,0001$), razão E/A ($r=0,48$; $p<0,0001$), FEA ($r=-0,40$; $p=0,0002$), TD da onda E ($r=-0,25$; $p=0,03$), TRIV ($r=-0,23$; $p=0,04$), pico da onda D ($r=0,27$; $p=0,01$), razão S/D ($r=-0,31$; $p=0,005$), e a razão E'/A' ($r=0,59$; $p<0,0001$). O $\varepsilon_{\text{pico pos}}$ do AE não apresentou correlação significativa com a razão E/E', a velocidade de propagação e o untwist (Tabela 7).

O $\varepsilon_{\text{pico neg}}$ do AE, medida da função contrátil do AE, apresentou correlação significativa com o pico da onda A' ($r=-0,33$; $p=0,003$), e com a FEA ($r=-0,31$; $p=0,004$), mas não com o pico de velocidade da onda A ou da onda Ar (Tabela 7).

Tabela 7. Correlação entre variáveis de função do átrio esquerdo e índices de função diastólica

	<i>FE Total</i>	<i>FE Ativo</i>	<i>FE Passivo</i>	$\mathcal{E}_{pico\ neg}$	$\mathcal{E}_{pico\ pos}$	\mathcal{E}_{total}
E	0,34	0,01	0,32	0,18	0,41	0,27
A	-0,03	0,04	-0,03	-0,21	-0,27	-0,13
E/A	0,21	-0,01	0,23	0,32	0,48	0,27
TD	0,10	-0,02	-0,16	0,12	-0,25	-0,27
FEA	-0,31	0,03	-0,34	-0,31	-0,40	-0,20
TRIV	-0,16	0,14	-0,25	0,15	-0,23	-0,27
E'	0,35	0,05	0,31	0	0,50	0,44
A'	0,51	0,07	-0,33	-0,33	-0,33	-0,20
E/E'	-0,15	-0,09	-0,08	0,24	-0,20	-0,29
E'/A'	0,31	0,03	0,29	0,14	0,59	0,44
S	0,10	0,17	-0,01	0,04	-0,09	-0,10
D	0,08	0,07	0,10	0,05	0,27	0,21
S/D	0	0,15	-0,11	-0,02	-0,31	-0,25
Ar	-0,13	-0,07	-0,09	0,16	-0,22	-0,27
Vp	0,20	0,04	0,19	0,14	0,16	0,08
E/Vp	-0,09	-0,04	-0,06	-0,03	0,05	0,06
Untwist	-0,07	-0,03	-0,04	0,19	-0,02	-0,10

A, pico de velocidade do fluxo mitral na contração atrial; A', velocidade máxima do deslocamento miocárdio no final da diástole; Ar, velocidade máxima da onda A reversa; D, pico de velocidade diastólica do fluxo pulmonar; E, pico de velocidade do fluxo mitral na fase de enchimento rápido; E', velocidade máxima do deslocamento miocárdio no início da diástole; $\mathcal{E}_{pico\ neg}$, valor máximo do "strain" negativo; $\mathcal{E}_{pico\ pos}$, valor máximo do "strain" positivo; \mathcal{E}_{total} , valor do "strain" total; FE, fração de esvaziamento; FEA, fração de enchimento atrial; S, pico de velocidade sistólica do fluxo pulmonar; TD, tempo de desaceleração da onda E; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; Vp, velocidade de propagação.

6.7. Análise da variabilidade intra e inter-observador

As variabilidades intraobservador e interobservador foram determinadas após re-análise dos dados ecocardiográficos de 14 pacientes escolhidos de forma aleatória. As concordâncias intraobservador e interobservador em relação à medida do volume do AE foram boas tanto pela análise de coeficiente de correlação como pela análise de Bland-Altman.

O coeficiente de correlação intraobservador foi de 0,96, 0,97 e 0,97 para os volumes máximo, mínimo e pré-contração atrial do AE, respectivamente. O coeficiente de correlação interobservador foi de 0,91, 0,87 e 0,87 para os volumes máximo, mínimo e pré-contração atrial do AE, respectivamente.

As médias das diferenças ($\pm 1,96$ vezes o desvio padrão) para a concordância intraobservador dos volumes máximo, mínimo e pré-contração atrial do AE foram respectivamente $-0,1 \text{ ml/m}^2$ ($\pm 3,3 \text{ ml/m}^2$), $-0,08 \text{ ml/m}^2$ ($\pm 1,51 \text{ ml/m}^2$), e $-0,16 \text{ ml/m}^2$ ($\pm 1,88 \text{ ml/m}^2$). As médias das diferenças ($\pm 1,96$ vezes o desvio padrão) para a concordância interobservador dos volumes máximo, mínimo e pré-contração atrial do AE foram respectivamente $-0,4 \text{ ml/m}^2$ ($\pm 4,3 \text{ ml/m}^2$), $-1,0 \text{ ml/m}^2$ ($\pm 3,9 \text{ ml/m}^2$), e $-1,1 \text{ ml/m}^2$ ($\pm 4,7 \text{ ml/m}^2$) (Figura 14).

Em relação ao \mathcal{E} do AE, a variabilidade intraobservador foi boa, mas a interobservador, particularmente referente ao $\mathcal{E}_{pico\ neg}$ foi regular. O coeficiente de correlação intraobservador foi de 0,97, 0,84 e 0,93 para o $\mathcal{E}_{pico\ pos}$, $\mathcal{E}_{pico\ neg}$, \mathcal{E}_{total} do AE, respectivamente. O coeficiente de correlação interobservador foi de 0,94, 0,70 e 0,80 para o $\mathcal{E}_{pico\ pos}$, $\mathcal{E}_{pico\ neg}$, \mathcal{E}_{total} do AE, respectivamente.

As médias das diferenças ($\pm 1,96$ vezes o desvio padrão) para a concordância intraobservador do $\mathcal{E}_{pico\ pos}$, $\mathcal{E}_{pico\ neg}$, \mathcal{E}_{total} do AE foram respectivamente 0,7% ($\pm 2,9\%$), -1,0% ($\pm 2,7\%$), e 1,7% ($\pm 3,9\%$). As médias das diferenças ($\pm 1,96$ vezes o desvio padrão) para a concordância interobservador do $\mathcal{E}_{pico\ pos}$, $\mathcal{E}_{pico\ neg}$, \mathcal{E}_{total} do AE foram respectivamente 3,1% ($\pm 3,8\%$), -1,3% ($\pm 3,7\%$), e 4,3% ($\pm 5,3\%$) (Figura 15).

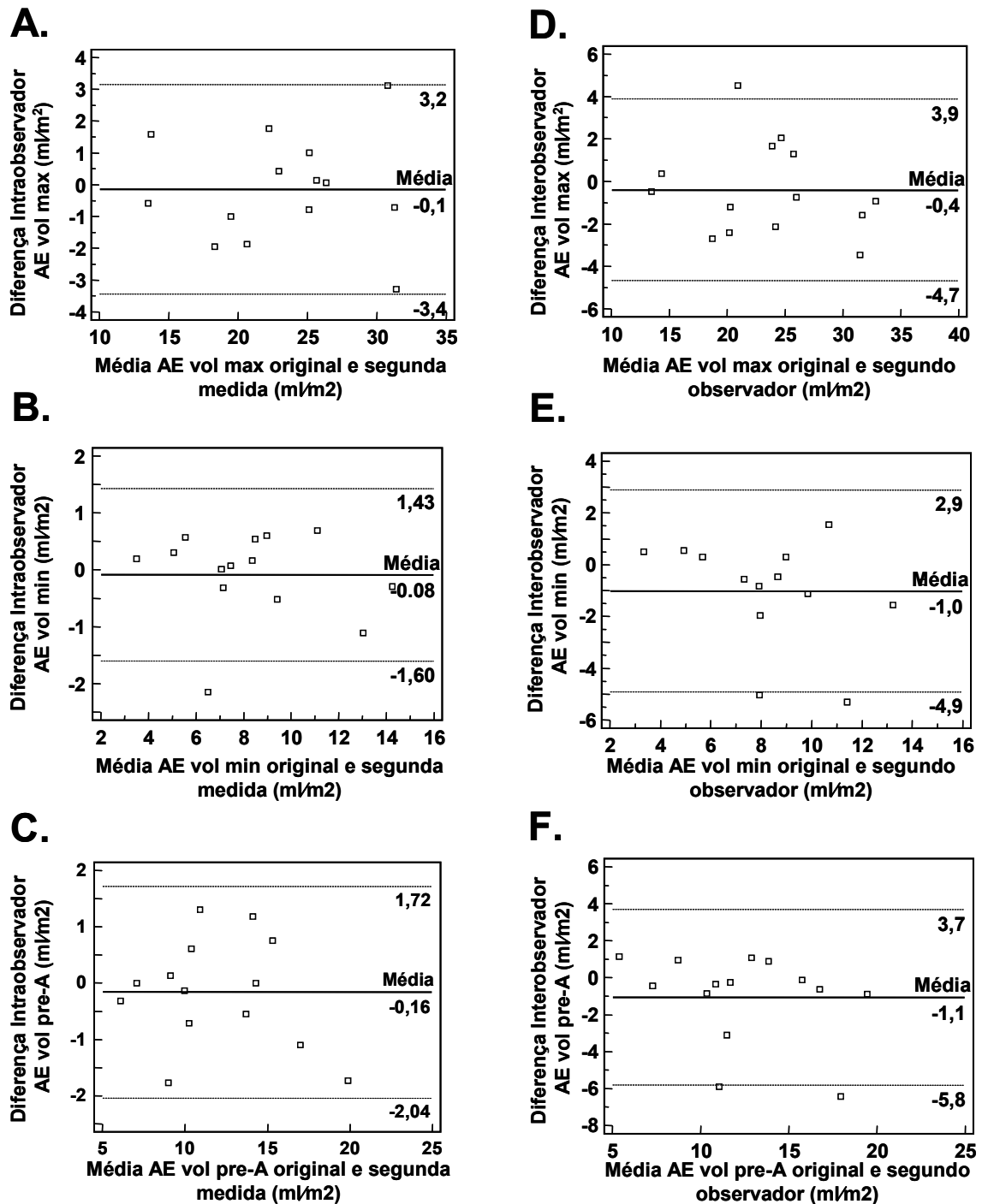


Figura 14. Variabilidade intra e interobservador das medidas de volumes de AE. As variabilidades intraobservador para o volume máximo (A.), volume mínimo (B.) e volume pré contração do AE (C.) foram boas. As variabilidades interobservador para o volume máximo (D.), volume mínimo (E.) e volume pré contração do AE (F.) foram maiores, mas ainda aceitáveis. As linhas tracejadas delimitam os limites de 1,96 vezes o desvio padrão da média. AE, átrio esquerdo; vol, volume

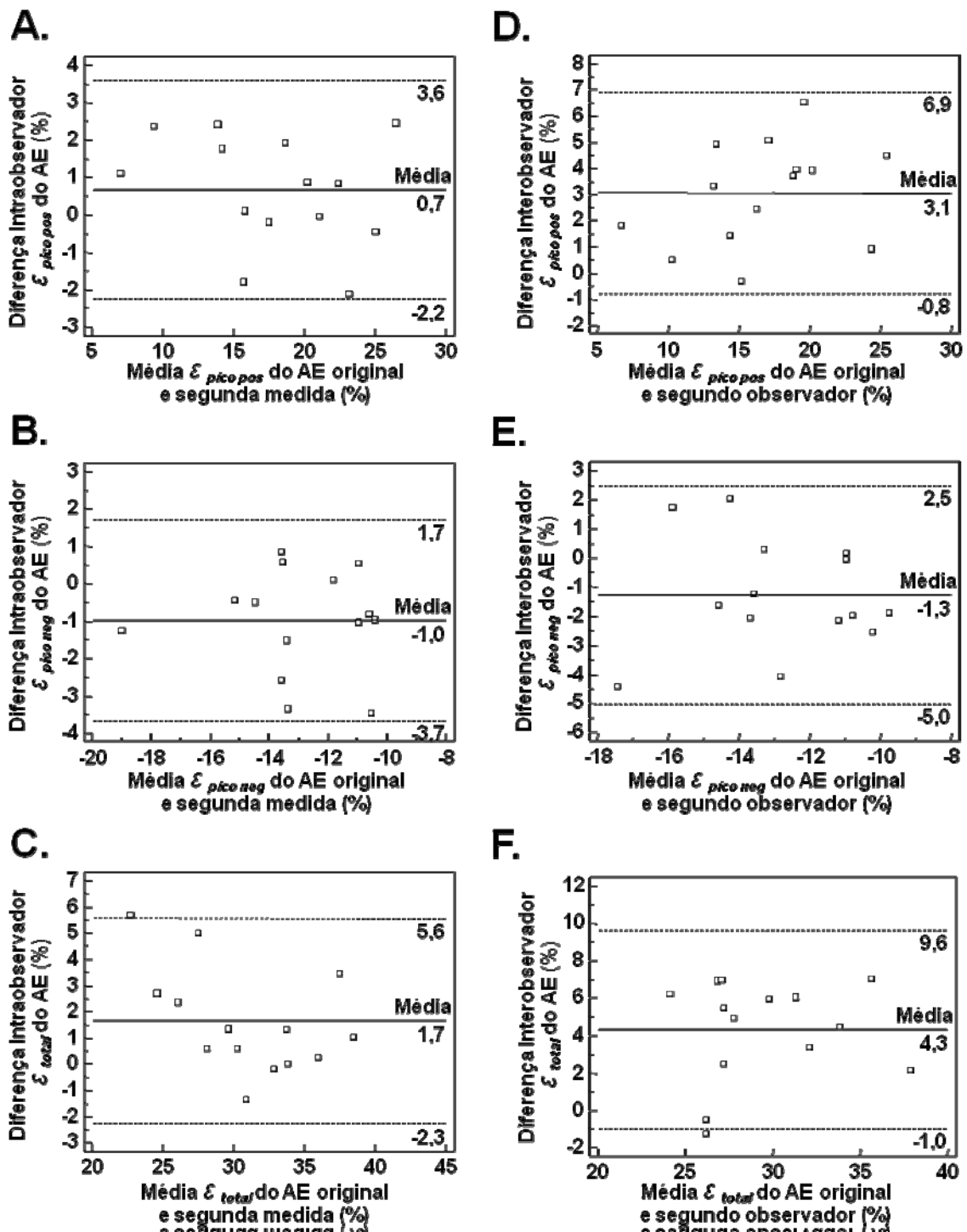


Figura 15. Variabilidade intra e interobservador das medidas de \mathcal{E} do AE. As variabilidades intraobservador para o $\mathcal{E}_{pico\ pos}$ (A.) $\mathcal{E}_{pico\ neg}$ (B.) e \mathcal{E}_{total} do AE (C.) foram boas. As variabilidades interobservador para $\mathcal{E}_{pico\ neg}$ do AE (E.), foram maiores mas aceitáveis. As variabilidades interobservador para o $\mathcal{E}_{pico\ pos}$ (D.) \mathcal{E}_{total} do AE (F.) foram maiores e podem contribuir para limitar as conclusões do estudo. As linhas tracejadas delimitam os limites de 1,96 vezes o desvio padrão da média.

AE, átrio esquerdo; \mathcal{E} , “strain” ou deformação bidimensional; .

7. Discussão

A função diastólica e a do AE em pacientes na fase crônica sem lesão cardíaca aparente e no primeiro estágio da fase crônica cardíaca da doença de Chagas foram o escopo deste estudo. Portanto, não foram estudados pacientes já com disfunção sistólica do VE. Consideramos estudar a função diastólica como uma maneira de identificar acometimento dos pacientes de forma precoce, uma vez que a função diastólica é a primeira que se altera frente à agressão ao coração causada em diversas doenças.

Neste trabalho nós adicionamos à literatura existente diversos parâmetros avançados de ecocardiografia usados para avaliar a função diastólica, incluindo o Doppler tecidual, a velocidade de propagação, o untwist, associados ao estudo da função do AE pela deformação bidimensional e pela ecocardiografia tridimensional.

São numerosos os parâmetros de avaliação e classificação da função diastólica, uma verdadeira “pedra roseta” na interpretação dos seus achados^{26;112}. Essa diversidade se deve aos vários conceitos físicos de abordagem assim como o ponto no coração onde é avaliado (fluxo da veia pulmonar, mitral, velocidade de propagação ventricular esquerda e miocárdica). Neste trabalho realizamos um estudo completo da função diastólica, o que não é comum no dia-a-dia da prática clínica.

Outro valor deste trabalho reside na seleção dos pacientes. Foram excluídos pacientes com outras doenças que sabidamente afetam a função diastólica, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, coronariopatia, além de pacientes com mais de 60 anos de idade. Isso resultou, no entanto, na exclusão de grande número de pacientes, mas permitiu a realização de um rígido estudo avaliando a influência da doença de Chagas na função diastólica e do AE.

A função diastólica do VE apresentou piora progressiva do grupo sem lesão cardíaca aparente para o estágio A, em relação ao grupo controle, e maior prevalência de disfunção diastólica em pacientes no estágio A que nos sem lesão cardíaca aparente. Assim, até 35% dos pacientes no estágio A apresentavam déficit de relaxamento e 13% apresentavam função diastólica

pseudo-normal. O parâmetro de função diastólica que melhor diferenciou os três grupos estudados foi o Doppler tecidual. Os valores médios da razão E/A, do TD da onda E, da FEA, do TRIV, e do “untwisting” não foram significativamente diferentes entre os grupos, e entre os parâmetros derivados do fluxo pulmonar, somente o pico de velocidade da onda S foi maior nos grupos sem lesão cardíaca aparente e estágio A em relação aos controles. Ao contrário, os valores de E' e A' no Doppler tecidual foram diferentes entre os grupos e houve queda progressiva da razão E'/A' e aumento progressivo da razão E/E' dos controles, em relação aos pacientes sem lesão cardíaca aparente e do grupo A, caracterizando uma progressão da disfunção diastólica do grupo controle para o grupo sem lesão cardíaca aparente e o grupo no estágio A.

Apesar das alterações presentes ao Doppler tecidual e na diferença de prevalência de disfunção diastólica entre os grupos estudados, houve apenas uma tendência do volume máximo do AE em ser maior nos pacientes no estágio A em relação aos controles. Enquanto isso, os volumes mínimo e pré-contracção atrial do AE foram maiores no grupo estágio A que nos controles. Os pacientes sem lesão cardíaca aparente não apresentaram alterações no volume do AE refletindo a menor prevalência de disfunção diastólica nestes pacientes. Porém, não houve diferença significativa na fração de esvaziamento total, ativa ou passiva do AE entre os três grupos, indicando manutenção da função do AE analisada por estes parâmetros.

Além disso, avaliamos a deformação miocárdica, conhecida e validada para o VE, mas já proposta para avaliar a função do AE, inclusive com valores do ϵ do AE já estudados em populações normais⁵⁸⁻⁶⁰. Avaliamos os três componentes da função do AE: contrátil, condutiva e reservatório, como proposto na literatura⁵⁹. É ainda um novo método em evolução, com limitações como a anatomia irregular do AE, a entrada da auriculeta esquerda e de veias pulmonares e região anular com movimentação relacionada ao VE e não ao AE, interferindo na deformação detectada pela análise ao “speckle tracking”. Outra limitação é a variabilidade, principalmente a interobservador, mas que no nosso estudo é similar à descrita em estudos prévios⁵⁹.

Em relação à deformação do AE, o $\mathcal{E}_{pico\ pos}$ do AE foi menor nos pacientes do grupo A em relação aos pacientes sem lesão cardíaca aparente e

controles. Isto reflete a pior função diastólica destes pacientes já que este parâmetro da função do AE avalia a função condutiva do AE que é fortemente influenciada pela função diastólica do VE. Os demais parâmetros de avaliação da função do AE pelo “strain” bidimensional não apresentaram diferença significativa entre os grupos.

As correlações entre os índices de função do AE avaliados pela ecocardiografia tridimensional com os parâmetros de função diastólica revelou melhor correlação entre as frações de esvaziamento total e passivo do AE com índices que avaliam a fase de enchimento rápido do VE. No entanto, apesar de serem significativas, as correlações foram fracas. Tal achado também ocorreu em outros estudos que avaliaram a função do AE pelo ecocardiograma tridimensional¹¹¹. Estes índices avaliam as funções reservatório e condutiva do AE e são influenciadas fortemente pela função diastólica do VE. Além disso, ambas as frações de esvaziamento total e passivo do AE tiveram correlação inversa com a idade, enquanto que a fração de esvaziamento ativo do AE não teve correlação com a idade.

Por outro lado, a fração de esvaziamento ativo do AE, medida da função contrátil do AE, não apresentou correlação significativa com o pico da onda A', da onda A, da onda Ar ou com a FEA.

A correlação entre os índices de função do AE avaliados pela deformação bidimensional com os parâmetros de função diastólica revelou melhor correlação com índices derivados do Doppler tecidual. Além disso, ambos $\mathcal{E}_{pico\ pos}$ do AE e \mathcal{E}_{total} do AE também tiveram correlação inversa com a idade, enquanto que o $\mathcal{E}_{pico\ neg}$ do AE não teve correlação com a idade, confirmando resultados da correlação da função do AE com a idade vistos pela ecocardiografia tridimensional, assim como observação da literatura⁵⁹.

O \mathcal{E}_{total} do AE, medida da função reservatório do AE, teve melhor correlação com parâmetros do início da diástole (pico de velocidade da onda E e da onda E', razão E/A, TD da onda E, TRIV) e que avaliam a pressão de enchimento do VE, a razão E/E'.

O $\mathcal{E}_{pico\ pos}$ do AE, medida da função condutiva do AE, também teve melhor correlação com parâmetros do início da diástole (pico de velocidade da onda E e da onda E', razão E/A, FEA TD da onda E, TRIV, pico da onda D, razão S/D, e a razão E'/A').

O $\mathcal{E}_{pico\ neg}$ do AE, medida da função contrátil do AE, apresentou correlação significativa com o pico da onda A' e com a FEA, mas não com o pico de velocidade da onda A ou da onda Ar.

No entanto, tais correlações entre os índices de função do AE obtidos com novas técnicas ecocardiográficas e índices de função diastólica ou de função do AE obtidos ao Doppler pulsado ou tecidual são limitadas: neste estudo não foi previsto a comprovação dos achados de função diastólica com outro exame, como a hemodinâmica, e também não foi realizado exame de ressonância como padrão-ouro para confirmar as medidas de volume. Além disso, a variabilidade interobservador das medidas de $\mathcal{E}_{pico\ neg}$ e \mathcal{E}_{total} do AE ainda são subótimas.

7.1. Função diastólica - Comparação com a literatura

A ocorrência de disfunção diastólica identificada ao ecocardiograma em pacientes com doença de Chagas já é longamente conhecida^{113;114} e já destes estudos se supunha que a disfunção diastólica precedia a disfunção sistólica¹¹⁴. Mais recentemente, ao se subdividir os pacientes nas diversas fases crônicas da doença, se reconheceu a ocorrência da disfunção diastólica em estágios anteriores à progressão da doença para a disfunção sistólica do VE^{34;115}.

Trabalhos prévios em pacientes com doença de Chagas demonstraram que graus crescentes de disfunção diastólica foram linearmente associados com a gravidade da forma clínica (sem lesão cardíaca aparente, A, B e C) e redução linear da FE do VE³⁴. No entanto, apesar do cuidado deste trabalho em excluir pacientes com cardiopatia de outra etiologia ou pacientes em uso de marcapasso, não fica claro se pacientes com diabetes foram incluídos no grupo do estudo. De qualquer forma, nota-se que a frequência de pacientes com déficit de relaxamento ou padrão pseudo-normal foi maior nos pacientes do estágio A estudados nesta Tese, que no referido estudo³⁴, talvez refletindo o uso de técnicas mais avançadas de avaliação de função diastólica nesta Tese. Barros et al.³² avaliaram a função diastólica usando o fluxo mitral e Doppler tecidual, porém sem dividir os pacientes em estágios conforme nesta Tese, dificultando a comparação dos achados encontrados. Outro estudo que

analisou apenas 12 pacientes sem lesão cardíaca aparente não distinguiu qualquer caso de disfunção diastólica entre estes pacientes ¹¹⁶.

Em outro trabalho recente da literatura, a frequência de pacientes com disfunção diastólica foi de 50% tanto entre pacientes sem lesão cardíaca aparente como no estágio A, sendo que déficit de relaxamento estava presente em 50% dos pacientes sem lesão cardíaca aparente e em 36% dos pacientes no estágio A, e padrão pseudo-normal em 14% dos paciente no estágio A ¹¹⁵. Entre os pacientes sem lesão cardíaca aparente, aqueles com disfunção diastólica tinham níveis mais elevados de peptídeo natriurético cerebral ¹¹⁵. Portanto, a prevalência de déficit de relaxamento e padrão pseudo-normal descrita por esses autores para os pacientes no estágio A foi similar à descrita nesta Tese, enquanto que a prevalência de déficit de relaxamento entre os pacientes sem lesão cardíaca aparente foi bem superior à descrita nesta dissertação. Isso pode se dever à nossa mais rigorosa seleção de pacientes, mas também ao fato destes autores terem usado outros critérios mais antigos para definir disfunção diastólica ¹¹⁷.

Nesta Tese, identificamos que o Doppler tecidual foi o parâmetro mais robusto para o reconhecimento da disfunção diastólica. Tal fato também foi encontrado em estudo que revelou que o pico de velocidade da onda E' foi o único parâmetro de avaliação de função diastólica, incluindo-se TRIV e parâmetros do fluxo mitral, que diferiu entre pacientes com doença de Chagas com ou sem alterações ao ECG ¹¹⁸. A importância do Doppler tecidual é magnificada pelo valor prognóstico da razão E/E' na doença de Chagas ¹¹⁹.

Avaliamos também outro novo parâmetro de função diastólica, o "untwist" ^{66;67}, que porém não foi diferente significativamente entre os grupos estudados. Isto pode ser interpretado como preservação da fase de relaxamento isovolumétrico do VE entre os grupos estudados porém com cuidado devido ao elevado desvio-padrão dos valores encontrados.

7.2. Função do AE - Comparação com a literatura

Muitos autores tem pontuado o interesse no estudo do volume e da função do AE, pois o volume do AE é marcador prognóstico em diversas condições como a IC ³⁵, o infarto do miocárdio ³⁶, e a própria doença de Chagas ³⁷. Além disso, a função do AE é capaz de predizer a ocorrência de

arritmias atriais^{50;51}. Nesse âmbito utilizamos a mais recente metodologia ecocardiográfica disponível avaliando o volume do AE pela ecocardiografia tridimensional, reduzindo a possibilidade de erros e aumentando a acurácia deste parâmetro, e avaliando a deformação do músculo do AE pela análise da deformação bidimensional.

A função do AE foi estudada por outros grupos em pacientes já na fase dilatada da cardiomiopatia chagásica¹²⁰⁻¹²². Não registramos em nossa revisão da literatura estudos em que se avalie a função do AE em pacientes sem lesão cardíaca aparente ou no estágio A da fase crônica cardíaca. Os estudos existentes em pacientes já em estágios mais avançados da fase crônica cardíaca divergem em um ponto interessante. Um estudo aponta que a disfunção do AE seria mais proeminente em pacientes com doença de Chagas que em pacientes com cardiopatia dilatada de outras etiologias¹²¹, enquanto que outro não encontrou tal diferença¹²², porém estes estudos usaram técnicas diferentes na avaliação da função do AE, o primeiro a ecocardiografia tridimensional e o segundo a deformação bidimensional.

7.3. Limitações e aplicação clínica

Não foi previsto comprovação dos achados de função diastólica com outro exame, como a hemodinâmica. Também não foi realizado exame de ressonância como padrão-ouro para confirmar as medidas de volume. O grau de variabilidade interobservador das medidas de deformação do miocárdio atrial limita a qualidade das conclusões obtidas com esta variável. Também é necessário comprovar de forma prospectiva se os pacientes com disfunção diastólica terão maior probabilidade de desenvolver disfunção sistólica no futuro.

A detecção de disfunção diastólica pode se tornar um marcador de risco de evolução para estágios mais avançados da forma cardíaca da doença de Chagas, na dependência de estudos prospectivos que avaliem tal condição. Isso pode ser extremamente importante para o grupo de pacientes sem lesão cardíaca aparente e no estágio A da fase crônica cardíaca evidência para os quais faltam marcadores prognósticos. A importância clínica dos parâmetros derivados do Doppler tecidual e de volume e função de AE pode ser inferida de

estudos que mostraram que o volume máximo do AE é capaz de prever a sobrevida na cardiopatia chagásica³⁷ e este mesmo volume junto com a razão E/E' são capazes de prever a capacidade funcional independente da FE do VE¹²³.

8. Conclusões

As conclusões são apresentadas a seguir na numeração correspondente aos objetivos específicos desta dissertação.

1) Pacientes com doença de Chagas e função sistólica do VE preservada apresentaram disfunção diastólica quando comparados a grupo controle, sendo que a disfunção diastólica foi mais prevalente e acentuada em pacientes no estágio A que em pacientes sem lesão cardíaca aparente. O Doppler tecidual foi o melhor índice para identificar a diferença na função diastólica entre os grupos estudados.

2) Não foi possível identificar diferença significativa no “untwisting” entre os grupos estudados.

3) Apenas no grupo de pacientes no estágio A, os volumes mínimo e pré-contração atrial do AE foram na média superiores em relação aos controles. O volume máximo do AE também apresentou tendência a ser maior em pacientes do grupo do estágio A em relação aos controles. Não houve diferença significativa nas frações de esvaziamento entre os grupos. Na análise da deformação bidimensional, encontrou-se redução da função condutiva do AE em pacientes no estágio A em relação a controles e pacientes sem lesão cardíaca aparente por apresentarem diminuição do $\mathcal{E}_{\text{pico pos}}$ do AE. É possível que um período mais longo de evolução da doença seja necessário antes que alterações da função diastólica levem ao remodelamento e mudanças mais acentuadas na função e volume do AE.

4) As correlações entre os índices de função do AE avaliados pela ecocardiografia tridimensional com os parâmetros de função diastólica revelou fraca correlação entre as frações de esvaziamento total e passivo do AE com índices que avaliam a fase de enchimento rápido do VE. Além disso, ambas as frações de esvaziamento total e passivo do AE tiveram correlação inversa com

a idade, enquanto que a fração de esvaziamento ativa do AE não teve correlação com a idade. Por outro lado, a fração de esvaziamento ativa do AE, medida da função contrátil do AE, não apresentou correlação significativa com parâmetros do Doppler pulsado.

A correlação entre os índices de função do AE avaliados pela deformação bidimensional com os parâmetros de função diastólica revelou melhor correlação com índices derivados do Doppler tecidual. O \mathcal{E}_{total} do AE, medida da função reservatório do AE, e $\mathcal{E}_{pico\ pos}$ do AE, medida da função condutiva do AE, tiveram melhor correlação com parâmetros do início da diástole e que avaliam a pressão de enchimento do VE.

O $\mathcal{E}_{pico\ neg}$ do AE, medida da função contrátil do AE, apresentou correlação significativa apenas com o pico da onda A' e com a FEA.

Além disso, ambos $\mathcal{E}_{pico\ pos}$ do AE e \mathcal{E}_{total} do AE também tiveram correlação inversa com a idade, enquanto que o $\mathcal{E}_{pico\ neg}$ do AE não teve correlação com a idade.

Os achados dessa Tese reforçam a necessidade da avaliação da função diastólica em todas as fases da doença de Chagas. Novos estudos com maior número de pacientes são necessários para avaliação do valor prognóstico desses resultados.

9. Referências

- (1) Chagas C. Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral dos estudos etiológicos e clínicos. Mem Inst Oswaldo Cruz 1911 3, 219-275. 1911.
- (2) World Health Organization. First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. 2011.
- (3) Ministry of Health Brazil. *Plano Nacional de Saúde - PNS : 2012-2015*. PNS: 2012-2015. Brasilia. 2011.
- (4) Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. Acta Trop 2010; 115(1-2):5-13.
- (5) Rossi MA. The pattern of myocardial fibrosis in chronic Chagas' heart disease. Int J Cardiol 1991; 30(3):335-340.
- (6) Rossi MA. Fibrosis and inflammatory cells in human chronic chagasic myocarditis: scanning electron microscopy and immunohistochemical observations. Int J Cardiol 1998; 66(2):183-194.
- (7) Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation 2007; 115(9):1109-1123.
- (8) Rossi MA, Bestetti RB. The challenge of chagasic cardiomyopathy. The pathologic roles of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes, and therapeutic implications. Cardiology 1995; 86(1):1-7.
- (9) Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy--where do we stand after a hundred years? Prog Cardiovasc Dis 2010; 52(4):300-316.
- (10) Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease A clinical epidemiological review. Rev Soc Bras Med Trop 1989; 22(3):147-156.
- (11) Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. Clin Cardiol 2000; 23(12):883-889.
- (12) Mady C, Nacrueth R. Natural history of chronic Chagas' heart disease: prognosis factors. Sao Paulo Med J 1995; 113(2):791-796.

- (13) Marin Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72(3):247-280.
- (14) [Brazilian Consensus on Chagas disease]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38 Suppl 3:7-29.
- (15) Castro I, Andrade JP, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Marin Neto JA et al. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(2 Suppl 1):1-48.
- (16) Borges-Pereira J, Xavier SS, de Sousa AS, de Castro JA, Zauza PL, Coura JR. [Prevalence of left ventricular aneurysms among chronic Chagas disease patients from two areas in the State of Piauí, Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(5):521-526.
- (17) Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation* 2007; 115(9):1124-1131.
- (18) 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):655-660.
- (19) Xavier SS, Sousa AS, Brasil PEA, Gabriel FG, Holanda MT, Moreno AH. Aneurisma Apical na Fase Crônica da Doença de Chagas: Prevalência e valor prognóstico em uma coorte urbana de 1053 pacientes. *Revista da SOCERJ* 2005; 18:351-356.
- (20) de Sousa AS, Xavier SS, de Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91(5):306-310.
- (21) Nunes MC, Barbosa MM, Brum VA, Rocha MO. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004; 94(1):79-85.
- (22) Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simoes MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1998; 65(3):261-269.
- (23) Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic

- function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(2):107-133.
- (24) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289(2):194-202.
- (25) Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(7):679-689.
- (26) Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart* 2003; 89 Suppl 3:iii18-iii23.
- (27) Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2):474-480.
- (28) Silva CE, Ferreira LD, Peixoto LB, Monaco CG, Gil MA, Ortiz J. Study of the myocardial contraction and relaxation velocities through Doppler tissue imaging echocardiography: A new alternative in the assessment of the segmental ventricular function. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78(2):200-211.
- (29) Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10(4):800-808.
- (30) Kuecherer H, Ruffmann K, Kuebler W. Effect of aging on Doppler echocardiographic filling parameters in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1988; 11(5):303-306.
- (31) van D, I, Delemarre B, Hopman J, de BT, Uiterwaal C, Fast J et al. The influence of heart rate and age on diastolic blood flow velocity in the left ventricular inflow tract. *J Clin Ultrasound* 1989; 17(5):339-344.
- (32) Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Rocha MO. Diastolic function in Chagas' disease: an echo and tissue Doppler imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5(3):182-188.

- (33) Nunes MCP, Barbosa MM, Rocha MO. Valor prognóstico da disfunção diastólica em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica. *Rev Bras Ecocardiogr* 2004; 17:15-22.
- (34) Siciliano APRV, Moreno AH, Sousa AS, Brasil PEA, Holanda MT, Garcia MY et al. Pattern of Diastolic Function and its Relation to the Severity of the Clinical Form in 902 Patients in the Chronic Phase of Chagas Disease. *Revista da SOCERJ* 2006; 19:75-84.
- (35) Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8):1425-1430.
- (36) Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(2):327-334.
- (37) Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(1):82-88.
- (38) Suh IW, Song JM, Lee EY, Kang SH, Kim MJ, Kim JJ et al. Left atrial volume measured by real-time 3-dimensional echocardiography predicts clinical outcomes in patients with severe left ventricular dysfunction and in sinus rhythm. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(5):439-445.
- (39) Gopal AS, Keller AM, Rigling R, King DL, Jr., King DL. Left ventricular volume and endocardial surface area by three-dimensional echocardiography: comparison with two-dimensional echocardiography and nuclear magnetic resonance imaging in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(1):258-270.
- (40) Gopal AS, Schnellbaecher MJ, Shen Z, Boxt LM, Katz J, King DL. Freehand three-dimensional echocardiography for determination of left ventricular volume and mass in patients with abnormal ventricles: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10(8):853-861.
- (41) Nosir YF, Fioretti PM, Vletter WB, Boersma E, Salustri A, Postma JT et al. Accurate measurement of left ventricular ejection fraction by three-dimensional echocardiography. A comparison with radionuclide angiography. *Circulation* 1996; 94(3):460-466.

- (42) Shin MS, Fukuda S, Song JM, Tran H, Oryszak S, Thomas JD et al. Relationship between left atrial and left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy: a real-time 3-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(6):796-801.
- (43) Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(9):991-997.
- (44) Keller AM, Gopal AS, King DL. Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1(1):55-65.
- (45) Maddukuri PV, Vieira ML, DeCastro S, Maron MS, Kuvin JT, Patel AR et al. What is the best approach for the assessment of left atrial size? Comparison of various unidimensional and two-dimensional parameters with three-dimensional echocardiographically determined left atrial volume. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(8):1026-1032.
- (46) Muller H, Burri H, Shah D, Lerch R. Evaluation of left atrial size in patients with atrial arrhythmias: comparison of standard 2D versus real time 3D echocardiography. *Echocardiography* 2007; 24(9):960-966.
- (47) Bauer F, Shiota T, White RD, Lever HM, Qin JX, Drinko J et al. Determinant of left atrial dilation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a real-time 3-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(9):968-975.
- (48) Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12(6):421-430.
- (49) Haffajee JA, Lee Y, sheikh-Ali AA, Kuvin JT, Pandian NG, Patel AR. Pre-operative left atrial mechanical function predicts risk of atrial fibrillation following cardiac surgery. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4(8):833-840.
- (50) Abhayaratna WP, Fatema K, Barnes ME, Seward JB, Gersh BJ, Bailey KR et al. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons \geq 65 years of age. *Am J Cardiol* 2008; 101(11):1626-1629.

- (51) Hsiao SH, Chiou KR, Porter TR, Huang WC, Lin SK, Kuo FY et al. Left atrial parameters in the estimation of left ventricular filling pressure and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011; 107(8):1117-1124.
- (52) Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Miklovic MG et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(12):2034-2041.
- (53) Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006; 97(11):1661-1666.
- (54) Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112(20):3149-3156.
- (55) Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4):789-793.
- (56) Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(1):80-84.
- (57) Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J, III. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113(7):960-968.
- (58) Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 7:6.
- (59) Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popovic ZB, Thomas JD et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle

- tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(2):172-180.
- (60) Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TS, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(3):299-305.
- (61) Dell'Era G, Rondano E, Franchi E, Marino PN. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11(7):577-583.
- (62) Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1(3):366-376.
- (63) Meluzin J, Spinarova L, Hude P, Krejci J, Poloczko H, Podrouzkova H et al. Left ventricular mechanics in idiopathic dilated cardiomyopathy: systolic-diastolic coupling and torsion. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(5):486-493.
- (64) Sade LE, Demir O, Atar I, Muderrisoglu H, Ozin B. Effect of mechanical dyssynchrony and cardiac resynchronization therapy on left ventricular rotational mechanics. *Am J Cardiol* 2008; 101(8):1163-1169.
- (65) Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, Wallick DW, Martin MG, Oryszak SJ et al. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(1):H505-H513.
- (66) Burns AT, La GA, Prior DL, Macisaac AI. Left ventricular untwisting is an important determinant of early diastolic function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(6):709-716.
- (67) Takeuchi M, Borden WB, Nakai H, Nishikage T, Kokumai M, Nagakura T et al. Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur Heart J* 2007; 28(22):2756-2762.
- (68) Wanderley DM, Correa FM. Epidemiology of Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J* 1995; 113(2):742-749.

- (69) Pinto Dias JC. [Natural history of Chagas disease]. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65(4):359-366.
- (70) Pinto AY, Valente SA, Valente VC, Ferreira Junior AG, Coura JR. [Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: study of 233 cases from Para, Amapa and Maranhao observed between 1988 and 2005]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41(6):602-614.
- (71) Brener Z. *Trypanosoma cruzi: morfologia e ciclo evolutivo. Clinica e Terapêutica da doença de Chagas. Um manual prático para o clínico geral.* 25-31. 1997.
- (72) Pereira Barretto AC, Mady C, rteaga-Fernandez E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1986; 111(2):307-312.
- (73) Palacios-Pru E, Carrasco H, Scorza C, Espinoza R. Ultrastructural characteristics of different stages of human chagasic myocarditis. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41(1):29-40.
- (74) Higuchi ML, De Moraes CF, Pereira Barreto AC, Lopes EA, Stolf N, Bellotti G et al. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. *Clin Cardiol* 1987; 10(11):665-670.
- (75) Bellotti G, Bocchi EA, de Moraes AV, Higuchi ML, Barbero-Marcial M, Sosa E et al. In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1996; 131(2):301-307.
- (76) Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48(3):348-357.
- (77) Reis MM, Higuchi ML, Benvenuti LA, Aiello VD, Gutierrez PS, Bellotti G et al. An in situ quantitative immunohistochemical study of cytokines and IL-2R+ in chronic human chagasic myocarditis: correlation with the presence of myocardial *Trypanosoma cruzi* antigens. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83(2):165-172.
- (78) Higuchi ML, Gutierrez PS, Aiello VD, Palomino S, Bocchi E, Kalil J et al. Immunohistochemical characterization of infiltrating cells in human

- chronic chagasic myocarditis: comparison with myocardial rejection process. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423(3):157-160.
- (79) Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SG, Kalil J, Engman DM. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity* 2006; 39(1):41-54.
- (80) Guzzetti S, Iosa D, Pecis M, Bonura L, Prosdocimi M, Malliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1991; 121(6 Pt 1):1727-1734.
- (81) Junqueira Junior LF, Gallo JL, Manco JC, Marin-Neto JA, Amorim DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. *Braz J Med Biol Res* 1985; 18(2):171-178.
- (82) Neto JA, Gallo L, Jr., Manco JC, Rassi A, Amorim DS. Postural reflexes in chronic Chagas's heart disease. Heart rate and arterial pressure responses. *Cardiology* 1975; 60(6):343-357.
- (83) Machado CR, Camargos ER, Guerra LB, Moreira MC. Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure: comparison of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy. *Hum Pathol* 2000; 31(1):3-10.
- (84) Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically 'silent' Chagas' disease. A hypothesis. *Int J Cardiol* 1997; 58(3):263-268.
- (85) Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo JL, Junqueira Junior LF, Amorim DS. Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic response to handgrip in Chagas's heart disease. *Br Heart J* 1986; 55(2):204-210.
- (86) Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J* 1990; 120(1):233-236.
- (87) Rossi MA, Goncalves S, Ribeiro-Dos-Santos R. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice. The potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. *Am J Pathol* 1984; 114(2):209-216.
- (88) Tanowitz HB, Burns ER, Sinha AK, Kahn NN, Morris SA, Factor SM et al. Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas' disease: a potential pathogenic mechanism for cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 43(3):274-281.

- (89) Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo JL, Maciel BC, Bellina CR et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992; 69(8):780-784.
- (90) Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(2):92-100.
- (91) Simoes MV, Soares FA, Marin-Neto JA. Severe myocarditis and esophagitis during reversible long standing Chagas' disease recrudescence in immunocompromised host. *Int J Cardiol* 1995; 49(3):271-273.
- (92) Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De RA et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 29(3):561-567.
- (93) Lapa JS, Saraiva RM, Hasslocher-Moreno AM, Georg I, Souza AS, Xavier SS et al. Dealing with initial inconclusive serological results for chronic Chagas disease in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(6):965-974.
- (94) Tundo F, Lombardi F, Rocha MC, Botoni F, Schmidt G, Barros VC et al. Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease. *Europace* 2005; 7(3):197-203.
- (95) Rassi JA, Gabriel RA, Gabriel RS, Rassi JL, Rassi A. [Ventricular arrhythmia in Chagas disease. Diagnostic, prognostic, and therapeutic features]. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65(4):377-387.
- (96) Camara EJ. [Segmental changes in contractility of the left heart ventricle in Chagas cardiomyopathy with and without ventricular dilatation]. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60(3):151-155.
- (97) 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.
- (98) Xavier SS, Sousa AS, Moreno AH. Application of the New Classification of Cardiac Insufficiency (ACC/AHA) in Chronic Chagas Cardiopathy: A critical analysis of the survival curves. *Resvista da SOCERJ* 2005; 18: 227-232.

- (99) Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation* 2003; 108(3):305-312.
- (100) Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG 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.
- (101) Rodriguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H, Catalioti F, Davalos V, V, Gomez-Mancebo JR et al. Echocardiographic and Clinical Predictors of Mortality in Chronic Chagas' Disease. *Echocardiography* 1998; 15(3):271-278.
- (102) Rassi A, Jr., Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 2007; 115(9):1101-1108.
- (103) Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Alvarez MG et al. [Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression]. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(9):1037-1044.
- (104) Rocha MO, Nunes MC, Ribeiro AL. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 Suppl 1:159-166.
- (105) Nunes MC, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 127(3):372-379.
- (106) Moreira MC, Heringer-Walther S, Wessel N, Moreira VT, Wang Y, Schultheiss HP et al. Prognostic value of natriuretic peptides in Chagas' disease: a 3-year follow-up investigation. *Cardiology* 2008; 110(4):217-225.
- (107) Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(3):212-224.
- (108) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards

- Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12):1440-1463.
- (109) Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters WL, Jr. et al. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981; 64(4):744-753.
- (110) Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7):685-713.
- (111) Saraiva RM, Yamano T, Matsumura Y, Takasaki K, Toyono M, Agler DA et al. Left atrial function assessed by real-time 3-dimensional echocardiography is related to right ventricular systolic pressure in chronic mitral regurgitation. *Am Heart J* 2009; 158(2):309-316.
- (112) Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(1):8-18.
- (113) Caeiro T, Amuchastegui LM, Moreyra E, Gibson DG. Abnormal left ventricular diastolic function in chronic Chagas' disease: an echocardiographic study. *Int J Cardiol* 1985; 9(4):417-424.
- (114) Combellas I, Puigbo JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gomez JR. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas's heart disease. *Br Heart J* 1985; 53(3):298-309.
- (115) Garcia-Alvarez A, Sitges M, Pinazo MJ, Regueiro-Cueva A, Posada E, Poyatos S et al. Chagas cardiomyopathy: the potential of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in the early identification of cardiac damage. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4(9).
- (116) Pazin-Filho A, Romano MM, Gomes FR, de Almeida Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA et al. Left ventricular global performance and diastolic

- function in indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(12):1338-1343.
- (117) Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9(5):736-760.
- (118) Vinicius Lins BM, Otavio Da Costa RM, Luiz Pinho RA, Santana MF. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the regional diastolic function in chagas' disease. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2(2):94-99.
- (119) Nunes MP, Colosimo EA, Reis RC, Barbosa MM, da Silva JL, Barbosa F et al. Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E/e' ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(6):634-41.
- (120) Nunes MC, Barbosa MM, Rocha ES, Rocha MO. [Function of the left atrium in Chagas' cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(6):452-456.
- (121) Mancuso FJ, Almeida DR, Moises VA, Oliveira WA, Mello ES, Poyares D et al. Left atrial dysfunction in chagas cardiomyopathy is more severe than in idiopathic dilated cardiomyopathy: a study with real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(5):526-532.
- (122) Barbosa MM, Rocha MO, Botoni FA, Ribeiro AL, Nunes MC. Is atrial function in Chagas dilated cardiomyopathy more impaired than in idiopathic dilated cardiomyopathy? *Eur J Echocardiogr* 2011; 12(9):643-647.
- (123) Lima MM, Nunes MC, Rocha MO, Beloti FR, Alencar MC, Ribeiro AL. Left ventricular diastolic function and exercise capacity in patients with Chagas cardiomyopathy. *Echocardiography* 2010; 27(5):519-524.

Anexo

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

- O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa a respeito de Doença de Chagas no Instituto Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC).
- A Doença de Chagas é uma doença que pode provocar danos ao coração mesmo quando tratada corretamente. Nesta pesquisa queremos realizar seu ecocardiograma e guardar as imagens obtidas para que possamos estudar melhor o dano provocado pela doença no coração.
- O ecocardiograma não está associado a qualquer risco conhecido para sua saúde.
- Caso o senhor(a) não queira participar, continuará a receber todo o tratamento existente com a melhor qualidade possível sem qualquer prejuízo.
- No caso de dúvidas, há a garantia de esclarecimentos a qualquer momento a respeito desta pesquisa.
- O senhor(a) é livre para recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma.
- Os dados do senhor(a) serão armazenados em sigilo.
- Os dados obtidos poderão ser publicados, mas o anonimato e sigilo quanto ao seu nome e dados pessoais está garantido.
- Em caso de dúvidas, contactar o Dr Roberto M Saraiva tel 99309980
- Declaro ter entendido as informações acima e dou meu consentimento para participar da pesquisa. Declaro também que este consentimento não restringe quaisquer dos meus direitos como paciente.

Se você tem qualquer outra dúvida relacionada com seus direitos por participar de forma voluntária neste estudo, você pode contactar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Tel 38659595.

Este projeto foi avaliado e aprovado pelo CEP do IPEC. Se você deseja obter maiores informações relacionadas ao CEP, por favor, entre em contato com o comitê.

PARTE II: Certificado de Consentimento

Após ter pessoalmente lido ou ter ouvido atentamente a leitura deste termo e da informação contida em todas as páginas deste documento, tive a oportunidade de fazer perguntas relacionadas à minha participação neste estudo que foram respondidas de forma satisfatória e compreensível. Confirmando meu consentimento voluntário para participar nesta pesquisa e entendo que tenho o direito de me retirar do estudo a qualquer momento sem que esta decisão afete de alguma maneira o meu cuidado médico.

NOME DO PARTICIPANTE: _____

ASSINATURA DO PARTICIPANTE: _____

DATA: _____

Se o participante não puder ler e ou assinar :

Certifico que este documento de consentimento informado foi lido de maneira completa e clara e que o voluntário teve a oportunidade de fazer perguntas que foram respondidas satisfatoriamente. Confirmando que o participante deu seu consentimento para participar nesta pesquisa de maneira voluntária.

NOME DA TESTEMUNHA: _____

ASSINATURA DA TESTEMUNHA: _____

DATA: _____

Polegar Direito do Participante:



Certifico que verifiquei pessoalmente a leitura pelo voluntário, ou li para ele de modo completo este termo de consentimento livre e esclarecido. O paciente teve a oportunidade de perguntar e recebeu respostas satisfatórias. Confirmando que o paciente forneceu seu consentimento voluntariamente.

NOME DO INVESTIGADOR: _____

ASSINATURA DO INVESTIGADOR: _____

DATA: _____

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi entregue ao participante _____ (iniciais do paciente)