

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA  
TROPICAL**

**Alda Cristina Alves de Azevedo**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ARRITMOGENICIDADE VENTRICULAR E  
DISPERSÃO MECÂNICA MIOCÁRDICA NA CARDIOMIOPATIA  
CHAGÁSICA**

**Belo Horizonte**

**2018**

Azevedo, Alda Cristina Alves de.  
AZ994a Associação entre arritmogênese ventricular e dispersão mecânica miocárdica na cardiomiopatia chagásica. / Alda Cristina Alves de Azevedo. -- Belo Horizonte: 2018.  
137f.: il.  
Orientador (a): Manoel Otávio da Costa Rocha.  
Coorientador (a): Marcio Vinicius Lins Barros.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Chagas. 2. Cardiomiopatia Chagásica. 3. Arritmias Cardíacas. 4. Ventriculos do Coração. 5. Ecocardiografia. 6. Dissertação Acadêmica. I. Rocha, Manoel Otávio da Costa. II. Barros, Marcio Vinicius Lins. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 142

Bibliotecário responsável: Fabiene Letizia Alves Furtado CRB-6/2745



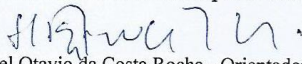
**FOLHA DE APROVAÇÃO**

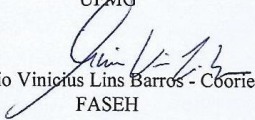
**“Associação entre Arritmogenicidade Ventricular e Dispersão Mecânica  
Miocárdica na Cardiomiopatia Chagásica”**

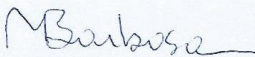
**ALDA CRISTINA ALVES DE AZEVEDO**

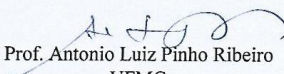
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 18 de maio de 2018, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Manoel Otavio da Costa Rocha - Orientador  
UFMG

  
Prof. Marcio Vinicius Lins Barros - Coorientador  
FASEH

  
Dra. Márcia de Melo Barbosa  
SOCOR

  
Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro  
UFMG

Belo Horizonte, 18 de maio de 2018.

**Alda Cristina Alves de Azevedo**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ARRITMOGENICIDADE VENTRICULAR E  
DISPERSÃO MECÂNICA MIOCÁRDICA NA CARDIOMIOPATIA  
CHAGÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do grau de Mestre.

**Área de concentração:**

Infectologia e Medicina Tropical

**Orientador:**

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Coorientador:**

Prof. Dr. Márcio Vinícius Lins Barros

**Belo Horizonte**

**2018**

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **REITORA**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

## **VICE-REITOR**

Prof. Dr. Alessandro Moreira

## **PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Fábio Alves

## **DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Dr. Humberto José Alves

## **COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

## **CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Valéria Maria Augusto

## **COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Dr. Eduardo Antônio Ferraz Coelho (coordenador)

Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (subcoordenador).

Prof. Dr. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Dra. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Dr. Unaí Tupinambás

Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Jr.

Thaís Teodoro de Oliveira Santos (Representante Discente Titular)

Grasiele de Sousa Vieira Tavares (Representante Discente Suplente)

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, pilar principal da minha vida!

Ao professor Manoel Otávio da Costa Rocha, meu orientador, exemplo de dedicação à medicina e à ciência. Obrigada por acreditar em mim, por compartilhar seu enorme conhecimento e verdadeiro amor à luta pelo tratamento dos pacientes, não apenas com doença de Chagas, mas de uma forma geral. Gratidão!!!

Ao professor Márcio Vinicius Lins Barros, meu coorientador, que acreditou em meu potencial, por todas as oportunidades concedidas e, principalmente, pelo apoio e ensinamentos. Obrigada pelo apoio constante, paciência e amizade. Gratidão!!!

À professora Maria do Carmo Pereira Nunes, pela colaboração e incentivo indispensáveis desde o início do trabalho. Obrigada pelo apoio e amizade. Gratidão!!!

À doutora Ana Thereza, por sua amizade, confiança e ensinamentos. Você foi muito importante nesta caminhada. Gratidão!!!

Ao doutor Henrique Silveira, gratidão pelo apoio e pela imensa ajuda prestada a mim.

Aos colegas de mestrado, em especial, Aninha, Sandra, Omar e Gabriela, pelas dificuldades divididas.

A todos do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas, pelo apoio e pelo cuidado com nossos pacientes. Em especial, Danielle (Dani), não sei o que seria de mim sem sua ajuda.

Aos funcionários do Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas, pela inestimável colaboração na marcação dos pacientes, disponibilização da sala

para a realização dos exames, de forma competente e cuidadosa, pelo carinho e ajuda durante todo o trabalho.

Aos pacientes, obrigada pela disponibilidade e confiança.

Ao meu esposo amado, Regis, pelo apoio e incentivo em todos os momentos.

Aos meus filhos, Edu e Enzo, que são a fonte da minha força e inspiração.  
Minhas vitórias são suas!

Aos meus pais, meus exemplos! Não tenho palavras para expressar a minha gratidão por seu amor, carinho e dedicação. A cada passo dado, lá estavam vocês para me apoiar. Dedico esta conquista a você, pai e mãe, que se doaram incondicionalmente, procurando me fortalecer sempre... A eterna gratidão...

Meus irmãos, Anderson e Ju, apesar da distância, o companheirismo e a confiança sempre demonstrados carinhosamente!

Ao meu tio Maurílio (Lil), sempre me ouvindo e ajudando nesta caminhada.  
Você foi fundamental nesta vitória!

Aos amigos e familiares, a presença de vocês, deixa a caminhada do dia-a-dia mais suave...

**OBRIGADA!**

“O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem...”

Guimarães Rosa

## RESUMO

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a mais arritmogênica das cardiopatias conhecidas, podendo dar origem a arritmias complexas. É também considerada como a mais fibrosante dentre as miocardites conhecidas. Dentre os prováveis fatores patogênicos das arritmias na CCC encontram-se a fibrose miocárdica e os circuitos de reentrada. Sabe-se que quanto mais frequente e complexa a arritmia, pior o prognóstico. A gravidade das arritmias ventriculares nem sempre se associa com o grau de disfunção do ventrículo esquerdo na CCC. O *strain* ecocardiográfico, pela técnica do *speckle tracking*, permite uma análise mais precisa da função miocárdica. A dispersão mecânica (DM) miocárdica pelo *strain* é uma medida sensível da heterogeneidade da contração ventricular e, em estudos recentes, têm-se evidenciado que ela prediz arritmias ventriculares em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática e após infarto do miocárdio. Existem poucos estudos na literatura relacionando a DM e a fibrose miocárdica e a DM ainda é pouco estudada em pacientes com cardiomiopatia chagásica. Assim, o objetivo deste trabalho foi verificar se existe associação entre a arritmogenicidade ventricular e a DM miocárdica na cardiomiopatia chagásica. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal, observacional, realizado entre março de 2016 a agosto de 2017, sendo selecionados 77 pacientes com cardiomiopatia chagásica. Realizou-se eletrocardiografia dinâmica para avaliação da frequência e complexidade das extrassístoles ventriculares (ESV) e ecocardiograma convencional para medidas e avaliação das funções ventriculares sistólica e diastólica. As imagens foram arquivadas no *software Echopac* para obtenção das medidas do *strain* longitudinal global (SLG). Posteriormente, foi medida a DM miocárdica, definida como o desvio padrão do tempo de início da onda Q/R até sua deformação máxima em 16 segmentos. **Resultados:** A DM apresentou associação com maior número de ESV ( $p < 0,040$ ), ESV em pares ( $p < 0,013$ ) e taquicardia ventricular não sustentada - TVNS ( $p < 0,014$ ). Na regressão logística, a DM foi a única variável associada com a presença de ESV em pares e bigeminismo. Na análise univariada, tanto a DM quanto o SLG associaram-se com a presença de TVNS (ambos,  $p < 0,01$ ), sendo que a DM se associou independentemente com TVNS (OR 1,04; IC 95%: 1,004 – 1,201,  $p = 0,031$ ). **Conclusão:** Na cardiomiopatia chagásica, a DM associa-se com maior frequência e complexidade da extrassistolia ventricular, incluindo TVNS.

**Palavras chaves:** Doença de Chagas. Cardiomiopatia chagásica crônica. Arritmia. Dispersão mecânica miocárdica. *Strain* bidimensional.

## ABSTRACT

Chronic chagasic cardiopathy (CCC) is the most arrhythmogenic of the known heart diseases, which can lead to complex arrhythmias. It is also considered to be the most fibrosing among the known myocarditis. Among the probable pathogenetic factors of arrhythmias in CCC are myocardial fibrosis and reentry circuits. It is known that the more frequent and complex ventricular arrhythmia, the worse the prognosis. The severity of ventricular arrhythmias is not always associated with the degree of left ventricular dysfunction in CCC. Echocardiographic strain, by speckle tracking, allows a more accurate analysis of myocardial function. Myocardial mechanical dispersion (MD) by strain is a sensitive measure of the heterogeneity of ventricular contraction and, in recent studies, it has been shown that it predicts ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and after myocardial infarction. There are few studies in the literature relating to MD and myocardial fibrosis and MD is still poorly studied in patients with Chagas cardiomyopathy. Thus, the objective of this study was to verify if there is an association between ventricular arrhythmogenicity and myocardial MD in chagasic cardiomyopathy (CMC). **METHODS:** This is a cross-sectional, observational study conducted between March 2016 and August 2017, with 77 patients with CMC selected. Dynamic electrocardiography was performed to evaluate the frequency and complexity of ventricular extrasystoles (VS) and conventional echocardiogram for measurements and evaluation of ventricular systolic and diastolic functions. The images were archived in Echopac software to obtain global longitudinal strain measurements (GLS). Subsequently, myocardial DM was measured, defined as the standard deviation of the time intervals start Q / R wave on eletrocardiogram to peak negative strain in 16 segments. **Results:** MD presented association with higher number of VS ( $p < 0.040$ ), VS in pairs ( $p < 0.013$ ) and non sustained ventricular tachycardia - NSVD ( $p < 0.014$ ). In logistic regression, MD was the only variable associated with the presence of VS in pairs and bigeminism. In the univariate analysis, both MD and GLS were associated with the presence of NSVT (both,  $p < 0.01$ ), and MD was independently associated with NSVT (OR 1.04, 95% CI: 1.004 - 1.201 ,  $p = 0.031$ ). **Conclusion:** In Chagas cardiomyopathy, MD is associated with a higher frequency and complexity of ventricular extrasystoles.

**Key words:** Chagas disease. Chronic Chagas cardiomyopathy. Arrhythmia. Mechanical myocardial dispersion. Two-dimensional strain.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Achados comuns na cardiopatia chagásica .....	26
Figura 2 - Rotação – representação esquemática do VE: as regiões e direções das rotações sistólicas na base e no ápice estão indicadas (setas).....	31
Figura 3 – Modelo anatômico evidenciando a organização das fibras musculares em feixe muscular único (A) e a despolarização sequencial do feixe em três bandas: basal, descendente e ascendente (B).....	32
Figura 4 – Ilustração esquemática das três direções da deformação no sistema de coordenadas cardíacas.....	33
Figura 5 – Análise do <i>strain</i> longitudinal e circunferencial pela técnica do <i>speckle tracking</i> . A. Demonstra o <i>strain</i> longitudinal na janela apical 4 câmaras. B. Demonstra o <i>strain</i> circunferencial no eixo curto no nível da válvula mitral. .....	34
Figura 6 – Análise do <i>strain</i> radial pela técnica do <i>speckle tracking</i> .....	35
Figura 7 – Padrão representativo dos pontos no miocárdio do VE em dois quadros subsequente .....	37
Figura 8 – Esquema de marcas acústicas e sua movimentação em forma de loop ....	38
Figura 9 – Exemplo de curva de <i>strain</i> em atleta saudável e atleta com miocardiopatia hipertrófica. As setas amarelas indicam a dispersão mecânica.....	41
Figura 10 – Análise do <i>strain</i> longitudinal global e da dispersão mecânica miocárdica	42
Figura 11 – Análise do <i>strain</i> de paciente sem (a) e com arritmia (b).....	45
Figura 12 – DM de paciente assintomático com mutação do gene (painel à esquerda) e paciente com miocardiopatia arritmogênica do VD (painel à direita). A seta na horizontal indica a duração da contração e as setas na vertical indicam o tempo de encurtamento máximo .....	47
Figura 13 – Curva do <i>strain</i> de pacientes com CCC, um sem CDI (painel à esquerda) e, outro, com CDI (painel da esquerda). As setas horizontais brancas indicam o tempo para o pico do <i>strain</i> .....	47

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Correlação entre a DM e o ESV. Gráfico de correlação entre a DM (eixo X) e o ESV (eixo Y). DM, dispersão mecânica; ESV, número total de extrasístoles ventriculares.....	59
--	----

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Valores de referência da dispersão mecânica conforma a idade..... 43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra avaliada (n=77) .....	57
Tabela 2 - Variáveis eletro e ecocardiográficas da amostra avaliada .....	58
Tabela 3 - Correlação entre a DM e parâmetros eletro e ecocardiográficos na amostra avaliada .....	59
Tabela 4 - Divisão de grupos conforme Quartil da DM e sua comparação com parâmetros do Holter e ecocardiográficos .....	61
Tabela 5 - Análise univariada e multivariada para identificar as variáveis associadas com a presença de ESV em pares.....	62
Tabela 6 - Análise univariada e multivariada identificar as variáveis associadas com a presença de ESV em Bigeminismo .....	63
Tabela 7 - Análise univariada e multivariada para identificar as variáveis associadas com a presença de TVNS .....	64
Tabela 8 - Déficit nas paredes miocárdicas .....	65
Tabela 9 - Características das variáveis medidas ao Holter e déficit contrátil dos segmentos miocárdicos .....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ABNT</b>	Associação Brasileira de Normas Técnicas
<b>ASE</b>	<i>American Society of Echocardiography</i>
<b>bpm</b>	Batimentos por minuto
<b>CCC</b>	Cardiopatía chagásica
<b>CDI</b>	Cardiodesfibrilador implantável
<b>cm</b>	Centímetro
<b>COEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>DIP</b>	Doença Infecciosa e Parasitária
<b>DM</b>	Dispersão mecânica
<b>E'</b>	Velocidade diastólica inicial
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>ESV</b>	Extrassístole ventricular
<b><i>Et al.</i></b>	<i>Et Alter</i>
<b>FEVE</b>	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>HC</b>	Hospital das Clínicas
<b>kg</b>	Quilograma
<b>mm</b>	Milímetro
<b>mmHg</b>	Milímetro de mercúrio
<b>ms</b>	Milisegundos
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OMS</b>	Organização mundial de saúde
<b>S'</b>	Velocidade sistólica máxima
<b>SLG</b>	<i>Strain</i> longitudinal global
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<b>SR</b>	<i>Strain Rate</i>
<b>TVNS</b>	Taquicardia ventricular não sustentada
<b>TVS</b>	Taquicardia ventricular sustentada
<b>VE<sub>d</sub></b>	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
<b>VE<sub>s</sub></b>	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
<b>VE</b>	Ventrículo esquerdo
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>24</b>
3.1	DOENÇA DE CHAGAS .....	24
3.2	CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA.....	25
3.2.1.	ARRITMOGENICIDADE NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA.....	26
3.2.2.	ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE ARRITMIA .....	28
3.3	FIBROSE MIOCÁRDICA NA CARDIOPATIA CHAGÁSTICA CRÔNICA.....	29
3.4	ECOCARDIOGRAMA CONVENCIONAL E <i>STRAIN</i> BIDIMENSIONAL .....	30
3.4.1.	CARACTERIZAÇÃO DE CADA PLANO ORTOGONAL.....	33
3.4.1.1.	PLANO LONGITUDINAL OU <i>STRAIN</i> LONGITUDINAL .....	33
3.4.1.2.	PLANO CIRCUNFERENCIAL OU <i>STRAIN</i> CIRCUNFERENCIAL.....	33
3.4.1.3.	PLANO RADIAL OU <i>STRAIN</i> RADIAL .....	34
3.4.2.	PARÂMETROS BÁSICOS AVALIADOS.....	35
3.5	<i>STRAIN</i> PELO DOPPLER TECIDUAL .....	36
3.6	<i>STRAIN</i> BIDIMENSIONAL PELA TÉCNICA DO <i>SPECKLE</i> <i>TRACKING</i> .....	36
3.6.1.	VALORES DE REFERÊNCIA, REPRODUTIBILIDADE E VALIDAÇÃO CLÍNICA .....	38
3.6.2.	VALIDAÇÃO .....	39
3.7	DISPERSÃO MECÂNICA MIOCÁRDICA .....	39
<b>4</b>	<b>HIPÓTESE.....</b>	<b>49</b>
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>50</b>
5.1	OBJETIVO GERAL.....	50
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	50
<b>6</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>51</b>
6.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	51

6.2	SELEÇÃO DA AMOSTRA .....	51
6.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	51
6.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	51
6.5	COLETA DOS DADOS .....	52
6.6	AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA .....	53
6.7	ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (SISTEMA HOLTER) ....	53
6.8	ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO .....	53
6.9	CÁLCULO AMOSTRAL .....	54
6.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	55
6.11	NORMATIZAÇÃO TÉCNICA E BUSCA BIBLIOGRÁFICA .....	55
6.12	QUESTÕES ÉTICAS .....	56
<b>7</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>57</b>
7.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	57
7.2	CORRELAÇÃO ENTRE A DISPERSÃO MECÂNICA, <i>STRAIN</i> LONGITUDINAL GLOBAL E EXTRASSISTOLIA VENTRICULAR AO HOLTER EM 24 HORAS.....	58
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>IMPLICAÇÕES CLÍNICAS .....</b>	<b>70</b>
<b>10</b>	<b>LIMITAÇÕES.....</b>	<b>71</b>
<b>11</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>72</b>
<b>12</b>	<b>CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>73</b>
<b>13</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>74</b>
<b>14</b>	<b>APÊNDICE E ANEXOS.....</b>	<b>88</b>
14.1	ANEXO A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	88
14.2	ANEXO B – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFMG.....	95
14.3	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DE ESTUDO DE PESQUISA CLÍNICA: ÍNDIVÍDUOS CHAGÁSICOS. ....	105
14.4	APÊNDICE B - PROPOSTA DE ARTIGO COMPLETO A SER SUBMETIDO A PERIÓDICO PARA PUBLICAÇÃO.....	109

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Este estudo intitulado “Associação entre arritmogenicidade ventricular e dispersão mecânica miocárdica na cardiomiopatia chagásica” é parte integrante da linha de pesquisa “Fatores determinantes de prognóstico e morbidade na cardiopatia chagásica crônica”, coordenada pelo professor Manoel Otávio da Costa Rocha, do Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG.

Foi executado nas dependências do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP) “Orestes Diniz”, onde funciona o Ambulatório de Referência de Doença de Chagas. O ambulatório de doença de Chagas foi transformado em centro de referência de atendimento ao paciente chagásico de Minas Gerais em 1991, recebendo pacientes encaminhados por serviços de hemoterapia e postos de Saúde de Minas Gerais.

Durante os últimos dois anos, foram cursadas disciplinas obrigatórias e eletivas disponíveis para o curso de Mestrado em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, a saber: Seminários em Doenças Infecciosas e Parasitárias (Análise crítica e apresentação de resultados da pesquisa), Doenças Infecciosas e Parasitárias, Bioética, Princípios da Bioestatística e Prática Docente.

Como forma de identificação da pergunta que se desejou responder no mestrado e, para a estruturação dessa pesquisa foi realizada uma revisão da literatura abordando: visão geral da doença, aspectos epidemiológicos (no mundo, no Brasil e em Minas Gerais), as formas da doença de Chagas, principalmente, a forma cardíaca com suas manifestações clínicas, e, a dispersão mecânica miocárdica nas mais variadas doenças cardíacas, incluindo a doença de chagas e sua importância.

A arritmogenicidade é um dos fenômenos característicos da doença de Chagas. A busca de estratégias capazes de prever a evolução para arritmia ventricular complexa e até maligna é extremamente importante. Embora, várias características clínicas e laboratoriais tenham sido avaliadas como possíveis fatores de riscos para o desenvolvimento de arritmias ventriculares, a sensibilidade e especificidade de qualquer teste isolado em sua detecção são

limitados. Diante deste cenário, veio a necessidade de aprofundar o conhecimento e verificar se a dispersão mecânica miocárdica, pelo *strain* bidimensional, uma técnica ecocardiográfica recente, associa-se com a arritmogenicidade na doença de Chagas.

No CTR-DIP, a aluna mestranda atendeu e acompanhou os pacientes chagásicos, e realizou revisão dos prontuários. Os pacientes incluídos no estudo foram atendidos no período de 2016 a 2017.

No HC-UFMG, realizou-se os exames de eletrocardiografia dinâmica (Sistema Holter), eletrocardiograma (ECG), bem como o exame de ecocardiografia dos pacientes incluídos na pesquisa. A análise da dispersão mecânica foi feita pelo coorientador, professor doutor Márcio Vinicius Lins Barros. Após esta etapa, foi montado um banco de dados no *software* SPSS 20.0. Todos os exames clínicos, análises e interpretação dos resultados foram realizados pela discente.

Assim, esta dissertação tem como objetivo apresentar os resultados obtidos durante os dois anos de mestrado, nos quais foram realizadas: os exames de eletrocardiografia dinâmica para avaliação da frequência e complexidade da extrasístolia ventricular e o ecocardiograma convencional para avaliação do diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, relação  $E/e'$ , alterações segmentares do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o ecocardiograma pela técnica do *speckle tracking* para obtenção do *strain* longitudinal global e da dispersão mecânica no indivíduos com cardiomiopatia chagásica.

Após essa primeira sessão, a dissertação segue estruturada com os seguintes tópicos: 2. Introdução; 3. Fundamentação Teórica; 4. Hipótese; 5. Objetivos; 6. Pacientes e Métodos; 7. Resultados; 8. Discussão; 9. Implicações Clínicas; 10. Limitações; 11. Conclusão; 12. Contribuições Científicas e Perspectivas; 13. Referências; 14. Apêndices e Anexos.

## 2 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas constitui importante problema de saúde pública na América Latina, afetando cerca de seis a sete milhões de pessoas (WHO, 2015a; SCHUMUNIS; YADON, 2010) e acarretando, ainda hoje, importante impacto médico-social. Apesar de ter sido descrita há mais de 100 anos, continua sendo uma doença desafiadora (COURA JUNIOR; BORGES-PEREIRA, 2010). Seu curso é bastante variável, podendo muitos pacientes permanecer assintomáticos por longos períodos. Cerca de 30% dos pacientes infectados desenvolvem a forma cardíaca da doença, responsável principal pela sua elevada morbidade e letalidade (YACOUB *et al.*, 2008; MAYA *et al.*, 2010). A cardiopatia chagásica crônica (CCC) apresenta várias manifestações clínicas, que incluem distúrbios de condução, insuficiência cardíaca, arritmias, tromboembolismo e morte súbita, sendo esta sua principal causa de morte (COURA, 2007; ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003; BIOLO; RIBEIRO; CLAUSELL, 2010).

A cardiomiopatia chagásica caracteriza-se pela presença de dilatação da cavidade ventricular associada à disfunção sistólica. Apresenta algumas importantes peculiaridades que a distinguem das cardiomiopatias de outras etiologias (ROCHA *et al.*, 2009). Dentre elas, ressaltam-se as elevadas arritmogenicidade e morte súbita; o pior prognóstico, seu caráter inflamatório e fibrosante contínuo e a desnervação do sistema nervoso autônomo do coração (ORIA; RAMOS, 1949; BESTETTI; MUCCILLO, 1997; MARIN NETO *et al.*, 1999, 2007; BESTETTI, 2016). As diretrizes de tratamento para insuficiência cardíaca de outras etiologias têm sido geralmente aplicadas ao tratamento da doença de Chagas (ROCHA *et al.*, 2003; MURATORE *et al.*, 2010; CASTRO *et al.*, 2011), sem a aconselhável validação, em função de suas peculiaridades (BOTONI, *et al.*, 2013).

A CCC é uma das mais fibrosantes miocardites conhecidas (BOGLIOLO, 1976). Nesse processo de acometimento, observa-se com frequência graus variados de desorganização e desestruturação da matriz extracelular, criando-se um ambiente propício para formação de focos arritmogênicos (ROSSI, 1998, ROCHA *et al.*, 2003). Estudos prévios mostraram que a fibrose está presente nos pacientes com cardiomiopatia chagásica e que

a extensão da fibrose na ressonância magnética correlaciona-se com o risco para arritmias (ROCHITE *et al.*, 2005).

A CCC é também considerada como uma das mais arritmogênicas das cardiopatias conhecidas, dando origem a arritmias complexas, habitualmente associadas a transtornos de condução do estímulo em graus variados (RASSI JÚNIOR *et al.*, 2000 e 2010; DIAS *et al.*, 2016). A arritmogenicidade é demonstrada pela presença frequente de extrassistolia ventricular isolada ou complexa, com polimorfismo, pares, bigeminismo e TVNS. Esta natureza arritmica se traduz em elevado risco de morte súbita (RASSI JUNIOR *et al.*, 1995 e 2001; RIBEIRO *et al.*, 2012).

A prevalência e complexidade das arritmias ventriculares associa-se com a progressão e extensão do dano miocárdico na doença de Chagas (Carrasco *et al.*, 1990; Rassi Júnior *et al.*, 1995). Há evidências que a densidade arritmica é maior na insuficiência cardíaca de origem chagásica que nas de outras etiologias (Rassi Júnior *et al.*, 1995). A presença de TVNS relaciona-se com o grau de disfunção do ventrículo esquerdo, ocorrendo em 40% dos pacientes com alteração segmentar da contração e em até 90% dos pacientes com disfunção sistólica global (Rassi Júnior *et al.*, 2006; Dias *et al.*, 2016)

Os prováveis mecanismos patogênicos para a arritmogenicidade ventricular são as áreas de necrose e fibrose resultantes do processo inflamatório miocárdico (Milei *et al.*, 1991; Tanowitz *et al.*, 2015). Outros fatores patogênicos considerados importantes na formação dos focos arritmogênicos são as alterações da microcirculação e a desnervação simpática, especialmente a que se relaciona ao sistema nervoso intrínseco do coração (BESTETTI; MUCCILO, 1997; BESTETTI, 2016).

A ecocardiografia é um dos métodos complementares mais importantes na avaliação do dano miocárdico nos pacientes chagásicos. Os parâmetros recomendados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) e Sociedade Interamericana de Ecocardiografia e Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (ACQUATELLA *et al.*, 2018) na avaliação dos pacientes com CCC são: 1) - a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), pelo ecocardiograma tridimensional ou pelo método de discos (Método de Simpson modificado), classificando-se a disfunção sistólica do VE como normal, leve, moderada ou importante; 2) – avaliação da

presença, localização e grau de alteração segmentar da contratilidade, usando modelo de 16 segmentos do VE, incluindo a descrição de aneurisma; 3) – avaliação do remodelamento do VE medindo-se suas dimensões e volumes; 4) – avaliação das dimensões e funções do VD; 5) – avaliação da presença e grau da disfunção diastólica e, ainda, estimativa da pressão de enchimento do VE pela relação  $E/e'$ ; 6) - estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar pelo pico da velocidade da regurgitação tricúspide (se regurgitação tricúspide está presente); 7) - estimativa da pressão do átrio direito pela medida do diâmetro da veia cava inferior durante inspiração e porcentagem da redução na fase inspiratória; 8) – avaliação da presença, gravidade, mecanismo e etiologia da regurgitação tricúspide e mitral; e 9) – avaliação da presença de trombose nos átrios e ventrículos.

Sabe-se que a FEVE tem baixa sensibilidade e especificidade na detecção de alterações discretas da função sistólica miocárdica (SHAH; SALOMON, 2012; CHENG *et al.*, 2013). Avanços nas técnicas ecocardiográficas, como o *strain* bidimensional, vêm sendo introduzidas com intuito de identificar alterações subclínicas da contratilidade ventricular (SERRI *et al.*, 2006; GEYER *et al.*, 2010).

O *strain* bidimensional, pela técnica do *speckle tracking*, possibilita análise mais precisa da função miocárdica, ao medir a deformação miocárdica durante sua contração (HAUGAA *et al.*, 2013).

Esta técnica permite medir a contratilidade das fibras miocárdicas, de forma quantitativa, identificando déficits nem sempre evidenciados pela análise visual subjetiva da contratilidade (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010). Avalia o grau de deformação das fibras miocárdicas (*strain*) e, também, a deformação destas fibras na unidade de tempo (*strain rate*), utilizando o deslocamento de pontos na imagem obtida pelo ecocardiograma bidimensional, quadro a quadro (PERK; TUNICK; KRONZON, 2007). O deslocamento de cada ponto significa o movimento de contração/relaxamento da fibra miocárdica. Assim, o *strain* bidimensional constitui método não invasivo para análise funcional cardíaca, com possibilidade de detectar precocemente alterações que interfiram na evolução e prognóstico da cardiopatia chagásica.

A DM miocárdica, obtida pelo *strain* bidimensional, é medida sensível da heterogeneidade da contração ventricular (HAUGAA *et al.*, 2013), causada

por alterações elétricas (HAUGAA *et al.*, 2012, EDVARSEN; HUAUGAA; AMLIE, 2014). Foi avaliada em pacientes em diversas situações clínicas.

Na síndrome do QT longo, a DM associou-se com arritmias ventriculares (HAUGAA *et al.*, 2009). Estudo em pacientes pós-infarto do miocárdio demonstrou que o aumento da DM relacionou-se com maior incidência de arritmia ventricular, independentemente do grau de disfunção miocárdica avaliada pela FEVE (HAUGGA *et al.*, 2010a). Pacientes com miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito, em todos os estágios da doença, apresentam retardo na condução elétrica, com conseqüente dispersão elétrica (TURRINI *et al.*, 2001; SARVARI *et al.*, 2011), o que tornaria a DM, uma técnica promissora na estratificação de risco de arritmias ventriculares.

Na cardiomiopatia chagásica, são escassos os estudos utilizando a DM para avaliação de arritmogenicidade. Recentemente, Barros *et al.* (2016), em estudo comparando pacientes chagásicos com e sem cardiodesfibrilador implantável (CDI), demonstraram que o *strain* bidimensional e a análise da DM puderam identificar pacientes com CCC e eventos arrítmicos malignos prévios, podendo ser medidas úteis para estratificação de risco de eventos arrítmicos e constituir ferramenta para tomada de decisão para implante de CDI na prevenção primária de morte súbita cardíaca na doença de Chagas.

Sabendo-se que a CCC é uma das mais fibrosante e uma das mais arritmogênicas, é provável que a DM se associe com o grau de fibrose miocárdica e com a densidade arrítmica ventricular. Como hipótese deste trabalho, assumimos a possibilidade da existência de associação da DM miocárdica com a frequência e complexidade arrítmica ventricular nos pacientes com cardiomiopatia chagásica.

Neste contexto, desenhou-se estudo para avaliar a heterogeneidade da contração miocárdica através da DM miocárdica, pela técnica do *strain* bidimensional, em pacientes com cardiomiopatia chagásica, e sua possível associação com a frequência e complexidade arrítmica ventricular.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, descrita pelo médico brasileiro Carlos Chagas em 1909 (CHAGAS, 1909), persiste ainda como um sério problema médico-social na América Latina (WHO, 2015a). Nas últimas décadas, ocorreram mudanças epidemiológicas que levaram a uma distribuição mais urbana e global da doença (SCHUMUNIS, YADON; 2010; NUNES *et al.*, 2013; WHO, 2015b). Apesar do atual controle de sua transmissão, a doença ainda apresenta marcada importância epidemiológica devido ao contingente de infectados com potencial para desenvolvimento de formas graves (MOCAYO, 2003).

A doença de Chagas caracteriza-se por duas fases clínicas, aguda e crônica (PRATA, 2001; COURA, 2007). A fase aguda, geralmente, é assintomática e caracteriza-se por intenso parasitismo e invasão do protozoário em diversos órgãos e tecidos (BERN, 2015). A fase crônica pode ser dividida em formas indeterminada, cardíaca, digestiva e cardiodigestiva. Essa fase apresenta curso variável, sendo que muitos pacientes permanecem assintomáticos por longos períodos; contudo, cerca de 20 a 30% dos pacientes infectados desenvolverão acometimento cardíaco, que inclui distúrbios de condução, insuficiência cardíaca, tromboembolismo, arritmias ventriculares e morte súbita, que é o principal mecanismo de morte (ROCHA *et al.*, 2003, 2007).

Pacientes com doença de Chagas comumente não exibem uniformidade na apresentação clínica, sendo a evolução clínica bastante diversa nos indivíduos cronicamente infectados (ROCHA *et al.*, 2003, 2007; KIERSZEMBAUM, 2007).

A expressão clínica da doença de Chagas e o seu prognóstico dependem de vários fatores complexos que parecem estar ligados ao parasito, ao hospedeiro e à interação entre eles (RASSI JÚNIOR; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

### 3.2 CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA

A cardiomiopatia é considerada a manifestação clínica mais grave da doença de Chagas em virtude de sua alta morbidade e mortalidade e, conseqüentemente, de seu elevado impacto social e médico (MACIEL *et al.*, 1995; RIBEIRO *et al.*, 2010). Anualmente, cerca de 2% a 5% dos pacientes com a forma indeterminada desenvolvem anormalidades eletrocardiográficas, evoluindo para a forma cardíaca e, assim, piorando o prognóstico (RIBEIRO; ROCHA, 1998).

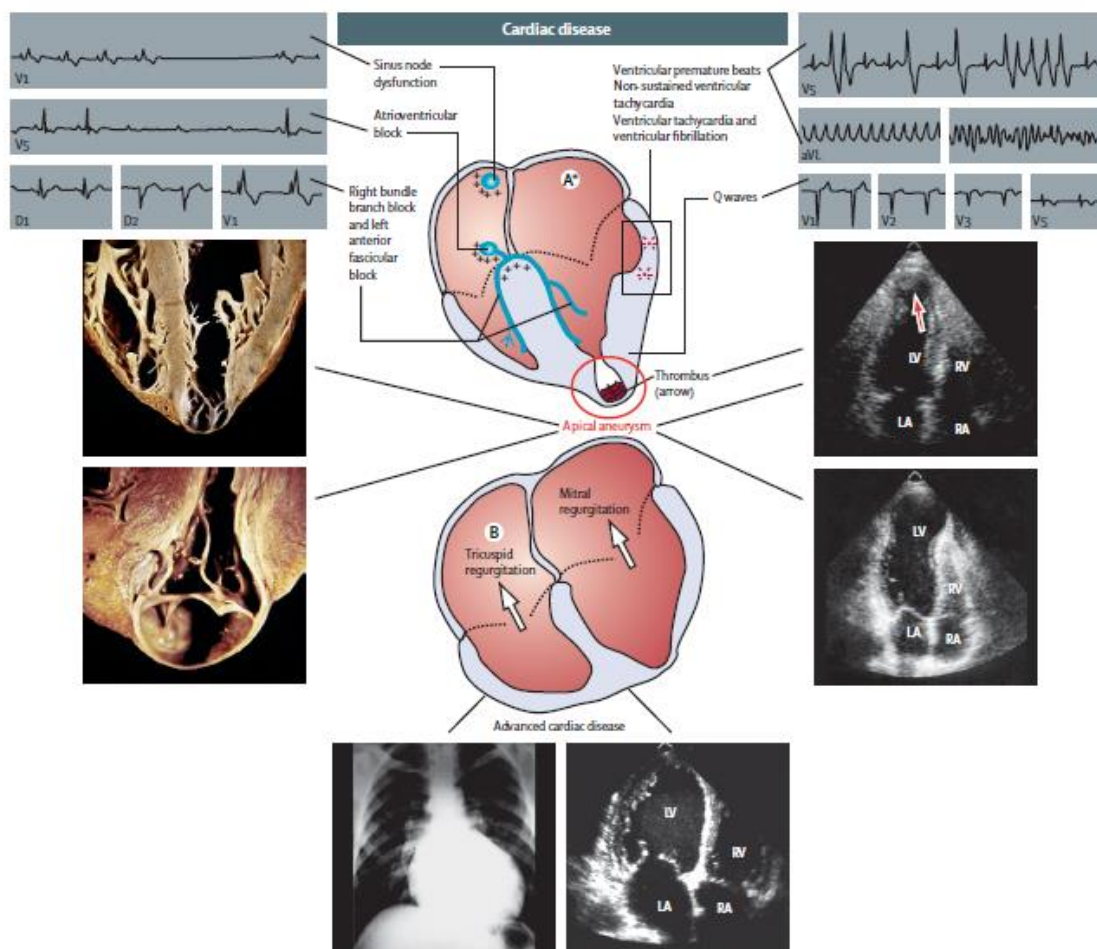
A cardiomiopatia chagásica é caracterizada por alterações difusas ou segmentares da contratilidade miocárdica e presença de disfunção ventricular sistólica global de maior ou menor intensidade (BESTETTI; CARDINALI-NETO, 2008; BESTETTI, 2016).

A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo é um dos preditores de morte da doença, sendo a cardiomiopatia a manifestação mais grave (MARTINELLI FILHO *et al.*, 2000; DIAS *et al.*, 2016). É a que mais leva à morte súbita, à remodelagem miocárdica e a mais grave falência ventricular, quando comparada com outras cardiopatias (BESTETTI *et al.*, 1997). É considerada a mais arritmogênica das cardiopatias conhecidas, dando origem a arritmias complexas, habitualmente associadas a transtornos de condução do estímulo (BESTETTI *et al.*, 1996). A morte súbita é responsável por 50% a 65% dos óbitos por doença de Chagas, a insuficiência cardíaca por 25% a 30% e os fenômenos tromboembólicos por 10% a 15% (RASSI JÚNIOR; RASSI; RASSI, 2001) (Figura 1).

O mecanismo patogênico fundamental da CCC é um processo inflamatório intenso e fibrosante e progressivo no miocárdio, provocando alterações estruturais e anatômicas de maior ou menor intensidade (BOGLIOLO, 1976a,b). Esse processo pode se manifestar clinicamente desde formas clínicas silenciosas e/ou oligossintomáticas até formas mais graves com insuficiência cardíaca, tromboembolismo, alterações segmentares da contratilidade, presença de aneurisma apical, arritmias complexas e/ou malignas, aneurismas ventriculares e morte súbita (ROCHA *et al.*, 2009). A forma cardíaca é a principal

causa de morte na doença de Chagas (MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

Figura 1 – Achados comuns na cardiopatia chagásica



Fonte: Adaptado de Rassi Jr *et al*, 2013.

### 3.2.1. ARRITMOGENICIDADE NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

A CCC apresenta caráter marcadamente arritmogênico, caracterizado pela elevada frequência de arritmias ventriculares complexas e morte súbita, sendo esta a principal causa de morte nos chagásicos (BESTETTI; CARDINALLI-NETO, 2008). Rassi Júnior *et al.* (1995) demonstraram que

quando o número global de extrassístoles ventriculares é maior de 1000, aumenta a sua complexidade e é preditor de morte súbita. O processo inflamatório leva à formação de fibrose e de lesões necróticas. A miocardite fibrosante crônica leva à formação de cicatrizes distribuídas pelo miocárdio, que criam um substrato para arritmias ventriculares (MILEI *et al.*, 1991). O substrato fibroso arritmogênico dessa doença é bastante complexo, observando-se acometimento das regiões subendocárdicas, transmurais e epicárdicas no ventrículo esquerdo, e ainda, do ventrículo direito (MARIN-NETO *et al.*, 2015). Em razão disto, os circuitos reentrantes na cardiopatia chagásica podem ocorrer no subendocárdio, no subepicárdio (cerca de 55,0% das taquicardias ventriculares) e, por vezes, em ambos (circuitos transmurais), explicando a presença de episódios de taquicardia ventricular com múltiplas morfologias (HAN; MOE, 1964; DE PAOLA *et al.*, 1990).

Essas lesões associam-se a alterações no fluxo sanguíneo, que são secundárias às lesões microvasculares ou a alterações autonômicas que regulam a perfusão sanguínea do miocárdio lesado (BESTETTI; MUCCILLO, 1997; ROSSI *et al.*, 2010). As lesões ocasionadas pelo processo inflamatório levam à diminuição nas junções comunicantes intercelulares que, associadas às alterações dos potenciais elétricos, comprometem a condução do estímulo entre as células (DE CARVALHO *et al.*, 1992). Essas alterações geram um desacoplamento elétrico, que resulta em condução lenta do estímulo e bloqueio unidirecional que, associados às áreas fibróticas, formam o circuito de re-entrada para a gênese das arritmias ventriculares (DE CARVALHO *et al.*, 1992, MARIN-NETO *et al.*, 1992, FELDMAN; MCNAMARA, 2000).

A presença frequente de arritmias ventriculares complexas, como extrassístoles ventriculares polimórficas, bigeminadas e em pares, TVNS e taquicardia ventricular sustentada (TVS), constitui característica marcante da CCC, afetando de 15 a 55% dos pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas (GARZON; LORGA; NICOLAU, 1995; GRUPPI *et al.*, 1995, ROCHA *et al.*, 2003, RIBEIRO *et al.*, 2012, NUNES *et al.*, 2013). Aproximadamente 99% dos pacientes chagásicos com alterações no eletrocardiograma apresentam extrassístoles ventriculares à eletrocardiografia dinâmica em 24h, as quais, em 87% dos casos, são extrassístoles ventriculares complexas, incluindo a TVNS (CARRASCO *et al.*, 1990).

A gravidade das arritmias ventriculares tende a correlacionar-se com o grau de disfunção do ventrículo esquerdo (MAGUIRE *et al.*, 1987) mas pode ocorrer em pacientes com função ventricular normal (CARRASCO *et al.*, 1990).

A extensão da fibrose miocárdica, avaliada pela ressonância magnética e correlaciona-se com risco de arritmias na CCC (ROCHITTE *et al.*, 2005).

### **3.2.2. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE ARRITMIA**

O mecanismo mais frequentemente envolvido com a morte súbita cardíaca nos pacientes chagásicos é a arritmia ventricular maligna, ou seja, TVS degenerando em fibrilação ventricular (FV), ou mesmo a FV não precedida pela TVS (CARDINALLI-NETO; GRECCO; BESTETTI, 2006). O desenvolvimento de estratégias terapêuticas para a prevenção da morte por TVS e FV é importante, porém deve ser criterioso. Nesse contexto se situa a pesquisa de técnicas capazes de estratificar o risco de o paciente evoluir para a morte e, em especial, a morte súbita, na doença de Chagas.

A identificação de pacientes que podem se beneficiar com terapias capazes de abortar episódios de morte súbita como, por exemplo, o uso do CDI, possibilita mudança no prognóstico da doença.

Várias características clínicas, como a classe funcional, eletrocardiográficas e alterações eletrocardiográficas já foram avaliadas como possíveis fatores de risco para a presença de arritmias fatais; no entanto, sensibilidade e especificidade delas para prever arritmias malignas apresentam limitações (JOSEPHSON; WELLENS, 2004). As principais variáveis eletrocardiográficas avaliadas na predição de arritmias são a presença de extrassístoles ventriculares complexas, a presença de TVNS, a reduzida variabilidade da frequência cardíaca à eletrocardiografia dinâmica e taquicardia ventricular induzida no estudo eletrofisiológico (SILVA *et al.*, 2000). A FEVE apresenta baixa sensibilidade e especificidade para estratificar o risco de morte súbita, desde que grande número de mortes por arritmia maligna ocorre com medidas acima de 30% (STERNICK *et al.*, 2006). Esses testes têm valor prognóstico, mas são incapazes de prever arritmias com sensibilidade e

especificidade adequadas (HUIKURI, 2003). Dessa forma, novos exames capazes de prever o risco de arritmias são importantes e precisam ser desenvolvidos e testados.

A eletrocardiografia dinâmica é uma ferramenta para diagnóstico de arritmias, seguimento de tratamento e estratificação de risco na doença de Chagas. Encontra-se bem definida a importância deste exame no diagnóstico de arritmias na doença de Chagas, permitindo a identificação do número total de extrassístoles, presença de extrassístoles complexas, TVNS e pausas. Indica-se sua realização para avaliação de possível arritmia naqueles pacientes sintomáticos, com história de palpitações, síncope ou pré-síncope. Contudo, a sensibilidade e especificidade deste exame para prever arritmia maligna é limitada, devido à variabilidade de 58,4% que ocorre em 24 horas (GRUPPI *et al.*, 1995).

### **3.3 FIBROSE MIOCÁRDICA NA CARDIOPATIA CHAGÁSTICA CRÔNICA**

A fibrose miocárdica crônica e progressiva é um dos principais achados patológicos nos pacientes com doença de Chagas (BOIOLLO, 1976 a,b; ROSSI *et al.*, 1998; ANDRADE *et al.*, 1999 e 2000; ROSSI *et al.*, 2003; COURA *et al.*, 2007).

A perda de cardiomiócitos e a substituição deles por tecido fibrótico parecem induzir a ruptura das fibras do músculo e fascículos (BOGLIOLO 1976 a,b). Essas mudanças na arquitetura miocárdica levam a alterações eletrofisiológicas, causando insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares, que resultam em pior prognóstico e alta taxa de mortalidade precoce. A fibrose está presente em pacientes com cardiomiopatia chagásica e a extensão da fibrose na ressonância magnética miocárdica correlaciona-se com risco de arritmias (ROCHITTE *et al.*, 2015; MELO *et al.*, 2012; REGUEIRO *et al.*, 2013).

Anteriormente, a presença de fibrose miocárdica era detectada através de técnicas invasivas, como, por exemplo, a biópsia endomiocárdica, procedimento com alta morbidade (DISERTORI; MASÈ; RAVELLI, 2017). Atualmente, existem várias técnicas não invasivas, como a ressonância

magnética miocárdica, que é considerada o padrão ouro para detectar presença e extensão de fibrose, através do realce tardio gadolínico (ROCHITTE *et al.*, 2005).

O *strain* bidimensional constitui outra técnica não invasiva, útil para avaliação da fibrose miocárdica, Roes *et al.* (2009) demonstraram que existe boa correlação entre o SLG e o *strain* longitudinal regional e a extensão global da cicatriz miocárdica quando comparado com a RM nos pacientes após IAM. Além disso, o *strain* bidimensional pode avaliar a heterogeneidade da contração através da DM, podendo ser usada como marcador da condução elétrica lenta e heterogênea do ventrículo esquerdo, fenômenos relacionados com a presença de fibrose (VAN DER BIJL; DELGADO; BAX, 2016).

### **3.4 ECOCARDIOGRAMA CONVENCIONAL E STRAIN BIDIMENSIONAL**

A ecocardiografia é essencial para avaliação da função cardíaca e prognóstico das cardiomiopatias, independentemente da etiologia. Essa avaliação da função contrátil do miocárdio tem sido limitada às medidas da fração de ejeção (FEVE) e à avaliação visual da movimentação regional do músculo cardíaco.

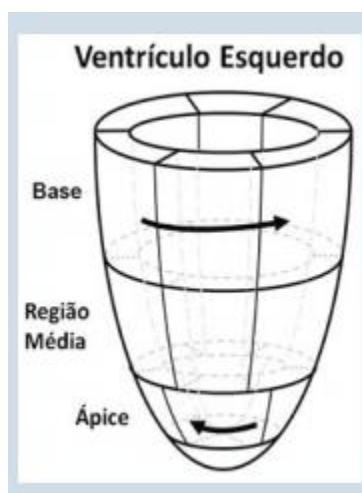
A FEVE é um índice que expressa a função global miocárdica e é definida como o volume de sangue na cavidade do VE, em relação ao volume diastólico final (FRANGHI; NIESSEN; VIERGEVER, 2001). Apesar de a FEVE ser o parâmetro mais comumente utilizado para avaliar a função sistólica do VE, ela não caracteriza a extensão da doença. A FEVE também tem uso limitado para formas precoces de cardiomiopatias que são caracterizadas por acometimento regional, em vez da global. Outras limitações referem-se às limitações técnicas importantes, como má qualidade da imagem, geometria do ventrículo esquerdo e experiência do examinador (STANTON; LEANO; MARWICK, 2009; SHAH; SALOMON, 2012).

Essas limitações levaram ao desenvolvimento de técnicas capazes de melhorar a acurácia nas medidas de função contrátil (DEL CASTILLO; HERSZKOWICS, 2008). E uma dessas técnicas ecocardiográficas visam avaliar

as mudanças na forma ventricular (deformação) durante a contração miocárdica e são chamadas de *strain* (DUNCAN, 2015). O *strain* bidimensional é uma técnica semiautomática e quantitativa para medida da função sistólica global e regional.

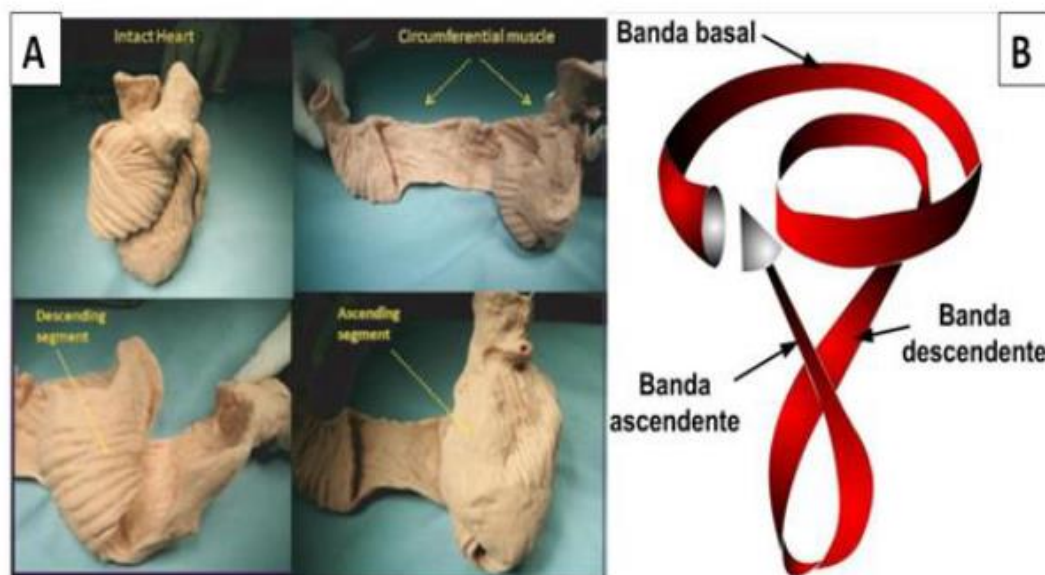
A musculatura miocárdica está disposta em espiral, sendo que, durante o processo de contração, ocorrem mudanças da direção das fibras e de sua distribuição laminar, fazendo com que a deformação se realize em padrão helicoidal, combinando, desta forma, encurtamento entre a base e o ápex, espessamento parietal, variação de circunferência da cavidade e deslizamento entre as diversas camadas do músculo (STREETER *et al.*, 1969; TORRENT-GUASP, 1980; ROSENBAUM *et al.*, 1994; ARTS *et al.*, 2001; DEL CASTILLO *et al.*, 2009) (Figuras 2 e 3).

Figura 2 - Rotação – representação esquemática do VE: as regiões e direções das rotações sistólicas na base e no ápice estão indicadas (setas)



Fonte: Adaptada de Almeida *et al.*, 2013.

Figura 3 – Modelo anatômico evidenciando a organização das fibras musculares em feixe muscular único (A) e a despolarização sequencial do feixe em três bandas: basal, descendente e ascendente (B)

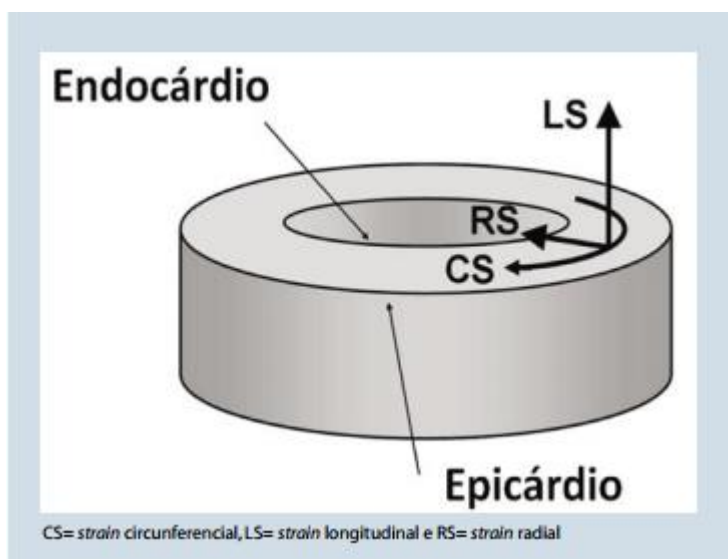


Fonte: Adaptado de Biswas *et al.*, 2013.

As paredes do ventrículo esquerdo são compostas de feixes de fibras musculares dispostos em três camadas: subendocárdico, mesocárdico e subepicárdico. Na camada subendocárdica, as fibras são predominantemente longitudinais. Na camada mesocárdica, predominam fibras circulares e, no epicárdio, fibras dispostas espiralmente (MADRY; KAROLCZAK, 2015 a e b).

As três camadas da parede do ventrículo esquerdo determinam os componentes do *strain* miocárdico - longitudinal, circunferencial e radial (MADRY, KAROLCZAK, 2015 a e b) (Figura 4).

Figura 4 – Ilustração esquemática das três direções da deformação no sistema de coordenadas cardíacas.



Fonte: Adaptado de Almeida *et al.*, 2013.

### 3.4.1. CARACTERIZAÇÃO DE CADA PLANO ORTOGONAL

#### 3.4.1.1. PLANO LONGITUDINAL OU *STRAIN* LONGITUDINAL

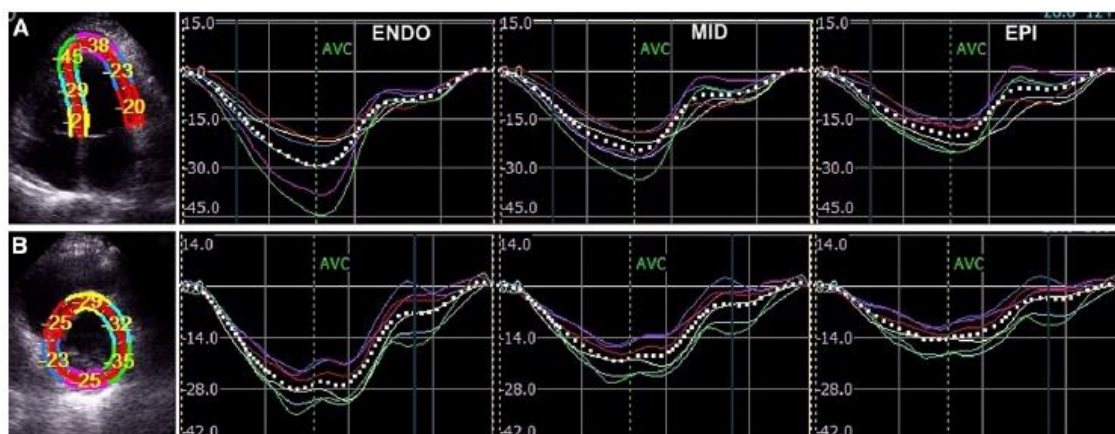
O primeiro plano ortogonal, chamado de longitudinal, analisa a deformação desde a posição apical do coração, em duas, três ou quatro câmaras. Mede a deformação da cavidade no sentido base-ápex, ou seja, o encurtamento da câmara, e denomina-se *strain* longitudinal. Como o comprimento final da cavidade (sistólico) é menor que o comprimento inicial (diastólico), a porcentagem da deformação é negativa. Sua análise é realizada no eixo longo do coração, ou seja, na janela apical quatro câmaras (figura 5), duas câmaras e três câmaras (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010).

#### 3.4.1.2. PLANO CIRCUNFERENCIAL OU *STRAIN* CIRCUNFERENCIAL

O segundo plano ortogonal é obtido pelo eixo curto da cavidade ventricular ao nível da base do ventrículo esquerdo, ao nível dos músculos

papilares e na região apical. Ele mede a variação da circunferência, sendo denominado *strain* circunferencial. Como a circunferência é menor na sístole do que na diástole, a porcentagem da deformação é negativa (DEL CASTILLO, HERSZKOWICZ, FERREIRA, 2010) (Figura 5).

Figura 5 – Análise do *strain* longitudinal e circunferencial pela técnica do *speckle tracking*. A. Demonstra o *strain* longitudinal na janela apical 4 câmaras. B. Demonstra o *strain* circunferencial no eixo curto no nível da válvula mitral.

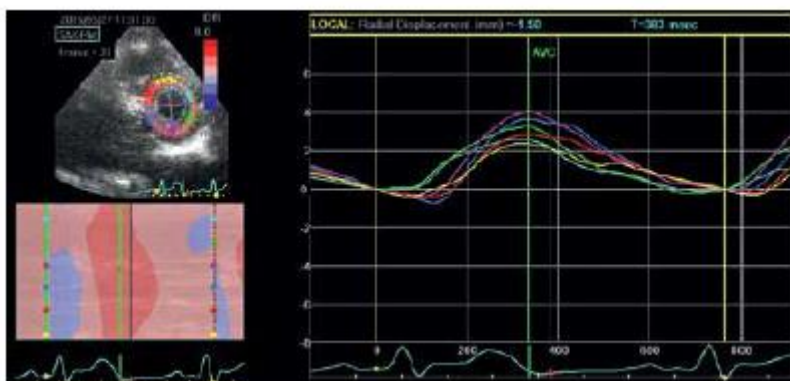


Fonte: Adaptado de Lietman *et al*, 2016.

### 3.4.1.3. PLANO RADIAL OU STRAIN RADIAL

O terceiro plano ortogonal avalia o espessamento das paredes, e, é obtido pelo eixo curto da cavidade ventricular ao nível da base do ventrículo esquerdo, ao nível dos músculos papilares e na região apical. É denominado *strain* radial e, como a espessura final (sistólica) é maior do que a espessura inicial (diastólica), a porcentagem da deformação é positiva (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010).

Figura 6 – Análise do *strain* radial pela técnica do *speckle tracking*



Fonte: Adaptado de Madry e Karolczak, 2015.

Desta forma, o *strain* longitudinal vai aumentando gradativamente da base em direção ao ápex, provavelmente pelo predomínio de fibras longitudinais e oblíquas nessa região, necessárias para promover o esvaziamento da cavidade (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010). O mesmo ocorre com o *strain* circunferencial. O *strain* radial apresenta diminuição gradativa em direção ao ápex, pois as fibras de direção circular encontram-se preferentemente na região basal (MOORE *et al.*, 2000).

### 3.4.2. PARÂMETROS BÁSICOS AVALIADOS

A análise da deformação miocárdica por meio da ecocardiografia pode ser realizada utilizando a técnica com o Doppler tecidual ou pela técnica do *speckle tracking* bidimensional.

O *strain* miocárdico fornece avaliação quantitativa da função miocárdica global e regional e é mais acurado que a FEVE na quantificação da função ventricular esquerda (SJOLI *et al.*, 2011; STANTON; LEANO; MARWICK, 2012).

O *strain* é uma medida das alterações da deformação e é expresso em porcentagem (%) (ABDUCH *et al.*, 2014). Já o *strain rate* é a velocidade na qual a deformação ocorre, ou seja, representa a média da deformação num dado intervalo de tempo (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010).

O *strain* e *strain rate* (SR ou s<sup>-1</sup>) são os índices da deformação regional e global (MIRSKY; PARMLEY, 1973; RADEMAKERS *et al.*, 1994). Foram validados utilizando a ressonância magnética e a sonomicrometria como padrões de referência (URHEIM *et al.*, 2000; EDVARDBSEN *et al.*, 2002).

### **3.5 STRAIN PELO DOPPLER TECIDUAL**

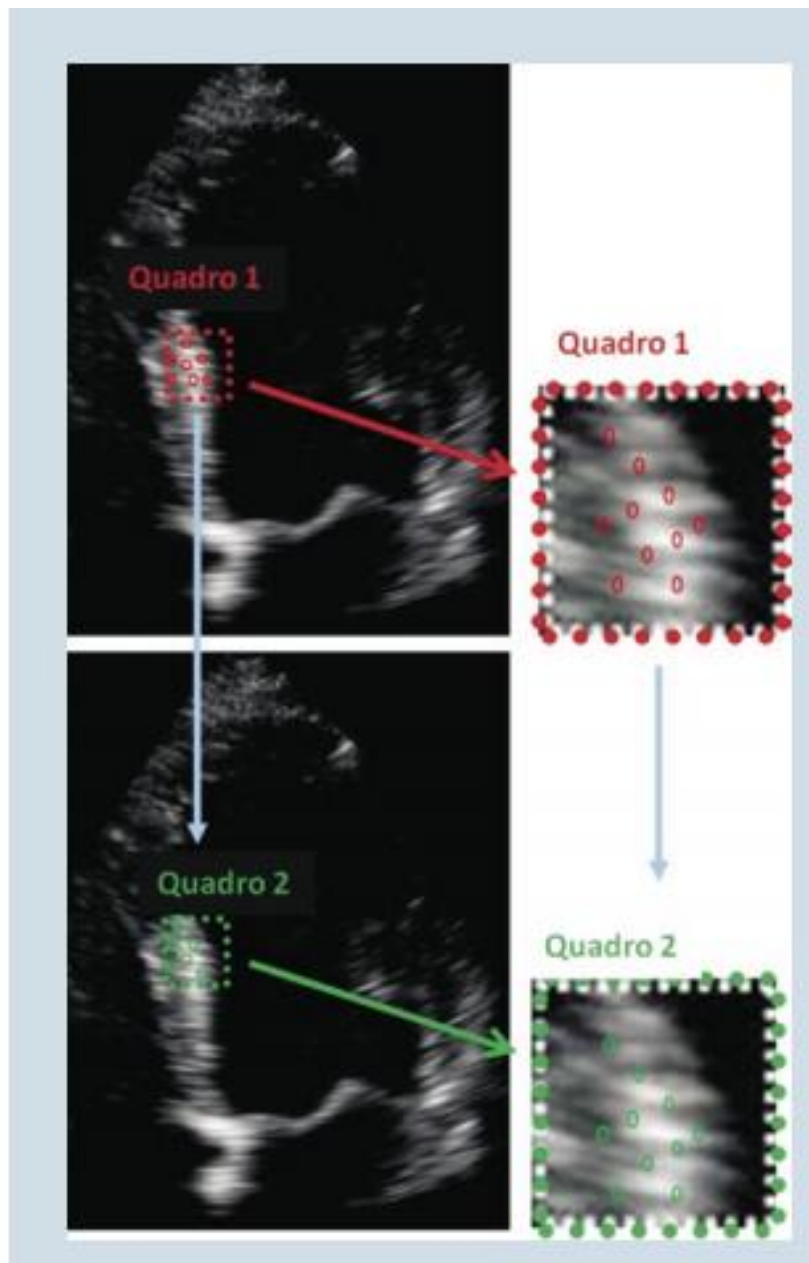
A primeira técnica desenvolvida para medida da deformação miocárdica foi a do Doppler tecidual. A sua utilização para avaliação do gradiente de velocidade intramiocárdico, introduzida na década de 90, permitiu aferir a taxa de deformação e sua porcentagem (*strain rate* e *strain*) e incrementou as possibilidades para estudo da mecânica da contração cardíaca. Contudo, esta metodologia encontra limitação pela dependência do ângulo de insonação, o qual varia constantemente durante o ciclo cardíaco (TESKE *et al.*, 2007). As regiões apicais do ventrículo esquerdo, pelo mesmo motivo, não podem ser corretamente avaliadas (D'HOOGE *et al.*, 2000).

### **3.6 STRAIN BIDIMENSIONAL PELA TÉCNICA DO SPECKLE TRACKING**

O *speckle tracking* é uma técnica recente que permite a quantificação da função regional e o tempo da contração (VOIGT *et al.*, 2015). Pode ser definido como o rastreamento dos pontos que formam a imagem bidimensional, também denominados marcas acústicas digitais. Estas marcas são pontos naturais do miocárdio. Cada marca digital é formada por um pequeno conjunto de imagens em escala cinza, cuja disposição é única e caracteriza uma porção particular do miocárdio denominada padrão de rastreamento (*speckle pattern*). Cada marca acústica pode ser sucessivamente identificada durante o ciclo cardíaco, pois preserva suas características (DEL CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010). As marcas acústicas são capturadas pelo sistema de análise a partir da imagem bidimensional preto e branco, quer seja individualmente ou em grupos, e seguidas quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco (HELLEVALLE *et al.*, 2005). O seu deslocamento gera um *loop* e cada marca acústica apresenta, no seu percurso, mudanças instantâneas de direção e velocidade.

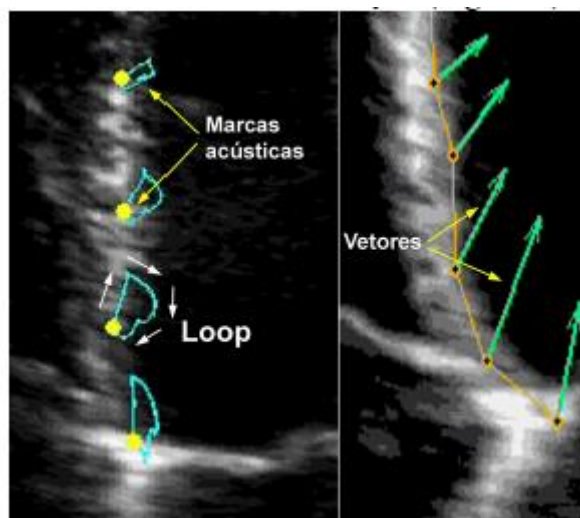
Essas mudanças podem ser representadas por vetores que alteram constantemente seu tamanho e direção (DEL CASTILLO; SILVEIRA; ALBUQUERQUE, 2012) (Figura 7 e 8).

Figura 7 – Padrão representativo dos pontos no miocárdio do VE em dois quadros subsequentes



Fonte: Adaptado Almeida *et al.*, 2013.

Figura 8 – Esquema de marcas acústicas e sua movimentação em forma de loop



Fonte: Adaptado de Del Castillo *et al.*, 2010.

Como esse tipo de análise não depende do ângulo de insonação, ele permite aferir a deformação em todos os planos, inclusive na região apical da cavidade ventricular (GARCIA-ALVAREZ *et al.*, 2011).

Vários estudos têm demonstrado o potencial dessa técnica em diversas situações clínicas, tais como no infarto agudo do miocárdio (BELOHLAVEK *et al.*, 2003, KOWALSKI *et al.*, 2003), em valvopatias (BORG *et al.*, 2008), na síndrome do QT longo, na miocardiopatia chagásica (Barbosa *et al.*, 2014) e na detecção de cardiotoxicidade na oncologia (PLANA *et al.*, 2014), dentre outras condições (CANNESSON *et al.*, 2006; SAGHIR; ARECES; MAKAN, 2007).

### 3.6.1. VALORES DE REFERÊNCIA, REPRODUTIBILIDADE E VALIDAÇÃO CLÍNICA

O *speckle tracking* pode ser utilizado para avaliar a mecânica das câmaras cardíacas, ou seja, avaliação dos ventrículos e átrios.

O SLG é mais robusto e reproduzível de todos os todos os parâmetros da deformação do VE, tendo sido demonstrado como uma ferramenta poderosa para diagnóstico e prognóstico. O uso do SLG-VE e SLG VD é recomendado nas

mais recentes diretrizes para avaliação quantitativa da função do VE e VD (ASE, 2015).

Os valores de referência para os STE dependem da definição da posição das medidas no miocárdio, do fabricante, da versão do *software* de análise, resultando numa considerável heterogeneidade na literatura (LANG *et al.*, 2015). Desta forma, as diretrizes não recomendam um valor de referência normal e limites inferiores da normalidade. Diante disto, é sugerido um valor de pico do SLG na faixa de 20% em uma pessoa saudável. Recomenda-se que, os exames para acompanhamento, sejam realizados no mesmo equipamento e *software* (LANG *et al.*, 2015; CLAUS *et al.*, 2015).

O SLG é o índice que apresenta melhor reprodutibilidade quando comparado com a deformação nos planos circunferencial e radial. Isso se deve pelo fato de não haver um método padronizado para aquisição das imagens no eixo curto do VE. Contudo, o SCG e o SRG são parâmetros de deformação com potencial valor clínico aguardando a validação adicional (CLAUS *et al.*, 2015).

### 3.6.2. VALIDAÇÃO

A precisão do STE foi demonstrada utilizando a sonomicrometria e a ressonância magnética miocárdica (AMUNDSEN *et al.*, 2006).

Na comparação com a sonomicrometria, as melhores correlações foram obtidas no *strain* longitudinal ( $r=0,90$ ). O *strain* circunferência e radial apresentaram correlações menores ( $r=0,79$ ).

Na comparação com a ressonância magnética, a correlação geral foi melhor ( $r=0,87$ ) (AMUNDSEN *et al.*, 2006). A variabilidade inter e intraobservador foram mínimas no *strain* longitudinal, com  $r= 0,89$  e  $0,93$ , respectivamente (BUSSADORI *et al.*, 2009).

### 3.7 DISPERSÃO MECÂNICA MIOCÁRDICA

A DM é uma medida temporal da heterogeneidade da contração miocárdica (HAUGAA *et al.*, 2013, EDVARSEN; HAUGAA; AMLIE, 2014). Em

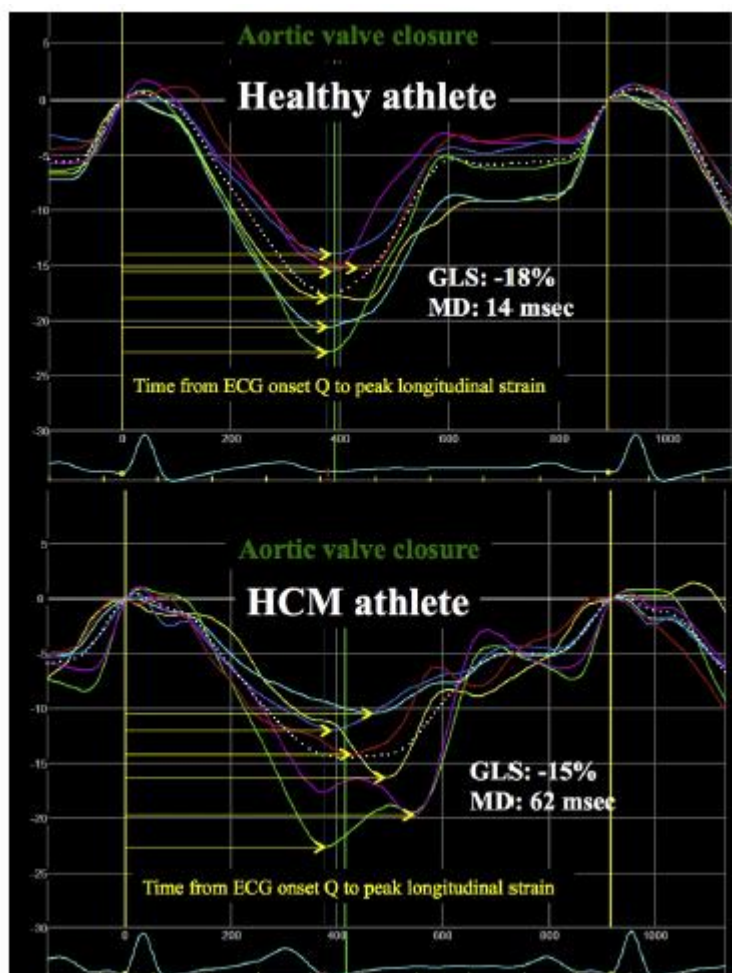
um coração normal, a contração sistólica em diferentes segmentos ocorre de forma relativamente simultânea e homogênea. Similarmente, o tempo da contração miocárdica é homogêneo; assim, o final da contração também é homogêneo.

Em pacientes com doença cardíaca de diferentes etiologias, o início da contração pode estar atrasado em algumas regiões do coração e a duração da contração, também pode estar prolongada nessas regiões. Assim, o final da contração estará dispersado (EDVARSEN; HAUGAA; AMLIE, 2014).

Essas diferenças regionais no momento da contração miocárdica podem ser avaliadas por métodos ecocardiográficos sensíveis, como pelo *strain* derivado pelo *speckle tracking* (HAUGAA *et al.*, 2010, 2012, 2013; EDVARSEN; HAUGAA; AMLIE, 2014). A DM, pelo *strain*, mede a heterogeneidade da contração miocárdica, sendo capaz de detectar o atraso no tempo da deformação, causado por alterações elétricas (Figura 9) (HAUGAA *et al.*, 2013).

As lesões ocasionadas pelo processo inflamatório miocárdico nos pacientes com CCC causam diminuição nas junções comunicantes intercelulares que, associadas às alterações dos potenciais elétricos, comprometem a condução do estímulo entre as células (DE CARVALHO *et al.*, 1992). Estas alterações geram um desacoplamento elétrico, que resulta em condução lenta do estímulo e bloqueio unidirecional que, associados às áreas fibróticas, formam o circuito de reentrada para a gênese das arritmias ventriculares (DE CARVALHO *et al.*, 1992, MARIN-NETO *et al.*, 1992). Esse fenômeno é denominado dispersão elétrica. Esta, incluindo o tempo de ativação e refratariedade, é um fator arritmogênico conhecido.

Figura 9 – Exemplo de curva de strain em atleta saudável e atleta com miocardiopatia hipertrófica. As setas amarelas indicam a dispersão mecânica

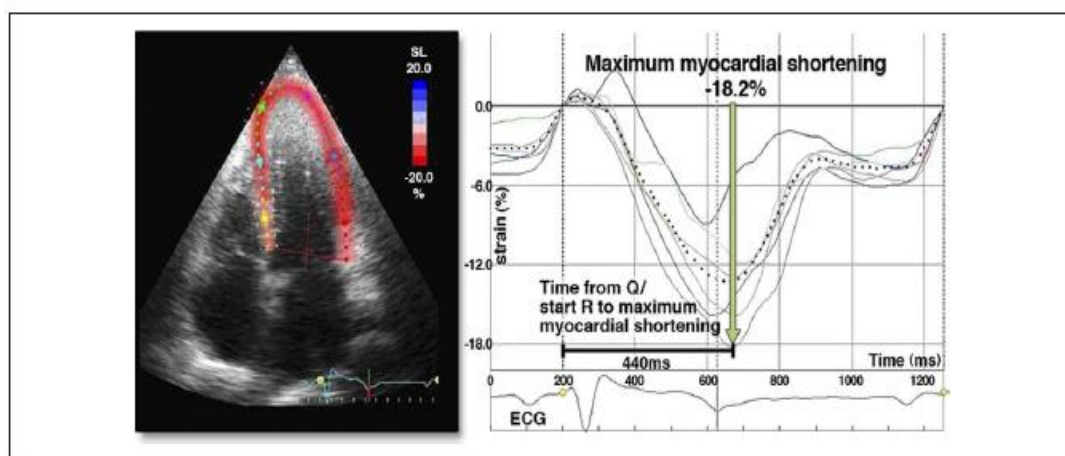


Fonte: Adaptado Schenell *et al.*, 2017)

A DM miocárdica constitui uma nova ferramenta ecocardiográfica para quantificar a heterogeneidade da função mecânica, já tendo sido demonstrada sua associação com o prognóstico de várias doenças cardíacas (HAUGAA *et al.*, 2009, 2010 a e b, 2013; HALAND *et al.*, 2015; STANKOVIC *et al.*, 2015; HASSELBERG *et al.*, 2016; LIE *et al.*, 2017; KLOEBOE *et al.*, 2017). (Figura 10). Assim, ela tem se mostrado método útil para estimar o risco de arritmias ventriculares em pacientes com cardiomiopatias.

Os determinantes fisiológicos da DM miocárdica não foram extensivamente estudados e os valores de referência ainda não foram determinados.

Figura 10 – Análise do *strain* longitudinal global e da dispersão mecânica miocárdica



Fonte: Adaptado de Haugaa *et al*, 2010a.

Rodríguez-Zanella *et al.* (2017) realizaram estudo transversal em Pádua, Itália, e Oslo, Noruega, no qual foram incluídas 334 pessoas voluntárias saudáveis e sem fatores de risco cardiovasculares, visando estabelecer os valores de referência para a DM miocárdica e, ainda, determinar como os fatores demográficos, parâmetros fisiológicos e hemodinâmicos e a qualidade da imagem ecocardiográfica poderiam afetar os valores de dispersão mecânica.

Verificaram que a DM não diferiu entre homens e mulheres, embora os valores da DM aumentassem significativamente com a idade (Quadro 1). Os autores consideram que esse aumento significativo com a idade pudesse estar relacionado com a deposição de colágeno no miocárdico e, extrapolando, estar relacionado com fibrose, sendo, porém, necessários estudos para verificar esta hipótese.

Quadro 1 – Valores de referência da dispersão mecânica conforme a idade

<b>TABLE 1 Reference Values for Mechanical Dispersion Across Age Decades</b>							
	Overall (n = 303)	Age Groups (yrs)					p Value
		18-30 (n = 63)	31-40 (n = 71)	41-50 (n = 67)	51-60 (n = 51)	>60 (n = 51)	
MD, ms	34 ± 10	29 ± 8	30 ± 9	34 ± 10	37 ± 10	41 ± 10	<0.001
ULN	56	49	50	55	64	64	<0.001

Fonte: Adaptada de RODRÍGUEZ-ZANELLA *et al.* (2017). Os valores são a média ± DP. O valor de p refere a diferenças na idade do grupo na análise de variância. MD ¼ dispersão mecânica; ULN ¼ limite superior do normal (97,5 %).

As variáveis significativas foram apenas a idade ( $p < 0,001$ ), a relação *strain* longitudinal global ( $p < 0,001$ ) e a relação  $E/e'$  ( $p \approx 0,007$ ). Este estudo forneceu valores de referência para a DM facilitando sua aplicação na prática clínica e expandindo sua aplicação em pesquisa.

A DM miocárdica tem sido também relacionada com a presença de fibrose no músculo cardíaco em estudos recentes (HALAND *et al.*, 2015; SCHNELL *et al.*, 2017).

Haland *et al.* (2015) observaram que a DM miocárdica e o realce tardio pela ressonância magnética foram marcadores de arritmias ventriculares e que a dispersão mecânica foi forte preditor de arritmias e relacionou-se com a extensão da fibrose no paciente com cardiomiopatia hipertrófica.

A DM miocárdica pode ser calculada de duas formas:

1. Aferição por meio do *strain* bidimensional, sendo calculada pelo desvio padrão do intervalo de tempo do início da onda Q/R até o encurtamento miocárdico máximo nos 16 segmentos do VE.

Na fórmula (1), se X for uma variável com um valor médio  $\mu$ :

$$E[X] = \mu \quad (1)$$

Aqui o operador D denota a média ou o valor esperado de X. Então o desvio padrão de X será quantificado

$$\sigma = \sqrt{E[(X-\mu)^2]}. \quad (2)$$

Na equação (2), o desvio padrão (sigma) é a raiz quadrada da média dos valores de  $(X - \mu)^2$ .

Nesses casos onde X tem valores aleatórios de um conjunto de dados finitos  $X_1, X_2, \dots, X_N$ , com cada valor tendo a mesma probabilidade, na equação (3), o desvio padrão será

$$\sigma = \sqrt{\frac{(x_1 - \mu)^2 + (x_2 - \mu)^2 + \dots + (x_N - \mu)^2}{N}}. \quad (3)$$

Ou, usando a somatória, igual na equação (4),

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}. \quad (4)$$

2. Cálculo do Delta da duração da contração: subtração entre os segmentos com maior e menor intervalo de tempo do início da onda Q/R no ECG até seu encurtamento máximo.

Inicialmente aplicada à indicação de CDI, a DM vem tendo sua ampliada para utilização em miocardiopatias, valvopatias, sobrecargas pressóricas e avaliação do ventrículo direito (HAUGAA *et al.*, 2009, 2010, 2012, 2013; SARVAI, *et al.*, 2011; BARROS, 2015; SCHNELL *et al.*, 2017; KLOBOE *et al.*, 2017).

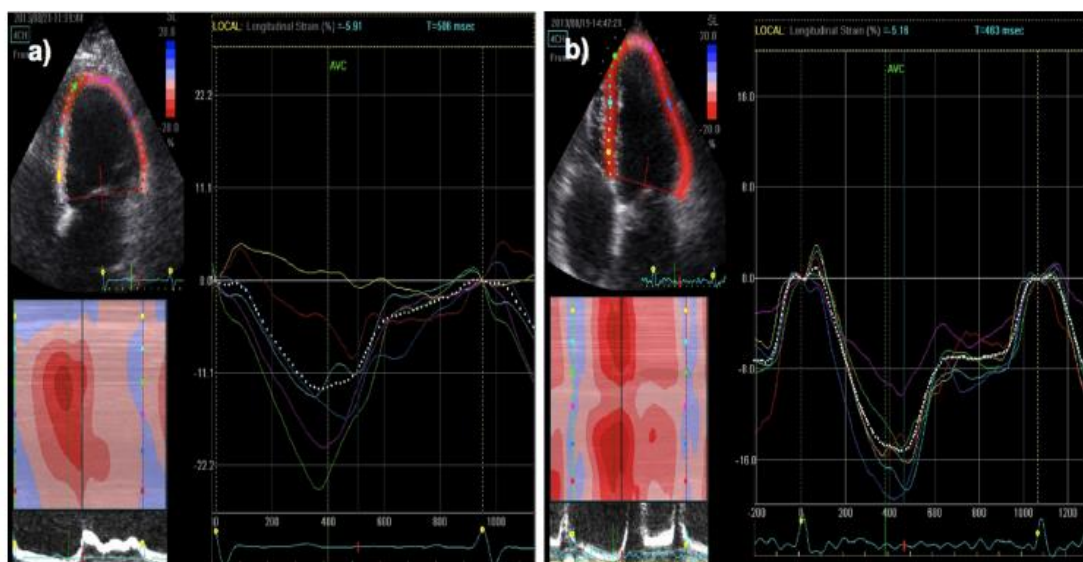
A DM apresenta boa sensibilidade e excelente especificidade para identificar eventos arrítmicos (HAUGAA, 2012) (Figura 11).

Haugaa *et al.* (2010a) estudaram se a DM miocárdica pelo ecocardiograma com *strain* em 85 pacientes após IAM seria capaz de prever arritmia ventricular. O estudo incluiu 44 pacientes com critérios primários e 41 com critérios secundários para implante de CDI. Após 2,3 anos de seguimento,

47 pacientes não tiveram nenhuma arritmia e 38 pacientes tiveram uma ou mais arritmias, necessitando de terapia apropriada com CDI.

A DM foi maior nos pacientes com CDI que tiveram arritmia quando comparados com aqueles sem CDI ( $85 \pm 29$  ms vs.  $56 \pm 13$  ms,  $p < 0,001$ ). Pela regressão de Cox, a DM foi preditora independente de arritmias (HD: 1,25 por 10ms de incremento, CI 95%: 1,1 a 1,4;  $p < 0,001$ ). Concluiu-se que a DM foi mais pronunciada nos pacientes após infarto agudo do miocárdio com arritmias recorrentes.

Figura 11 – Análise do *strain* de paciente sem (a) e com arritmia (b)



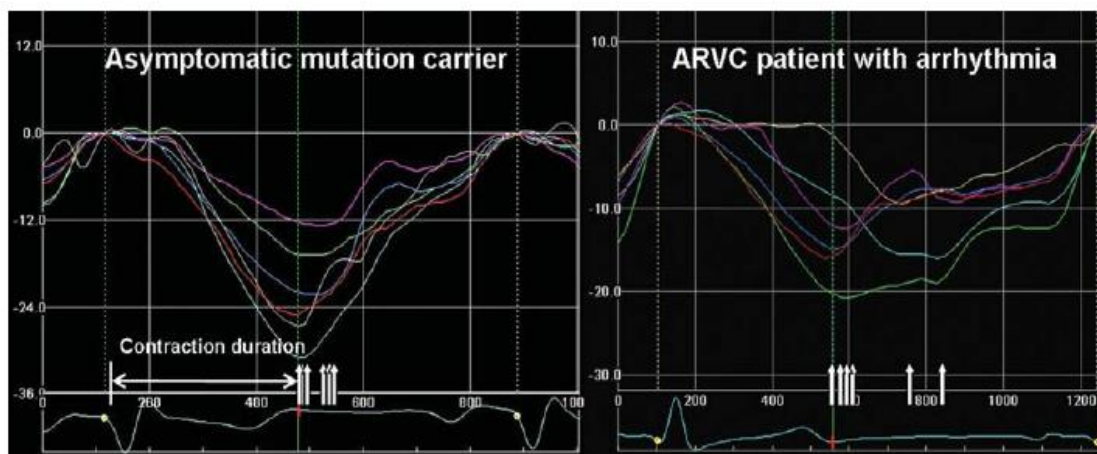
Fonte: Adaptada de Haugaa *et al.* (2013).

Haugaa *et al.* (2012), estudaram o risco de arritmias ventriculares em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica (CMD) pelo ecocardiograma com *strain*. O objetivo principal deste estudo foi avaliar se o ecocardiograma com *strain* poderia ajudar na estratificação de risco de arritmias ventriculares em pacientes com CMD. Foram avaliados 90 pacientes com CMD divididos em dois grupos, com e sem arritmia. Evento arritmico foi definido como presença de TVNS e morte súbita. Os pacientes com eventos arritmicos apresentaram maior DM ( $98 \pm 43$  vs  $56 \pm 18$  ms,  $p < 0,001$ ). Nesse estudo, a DM foi capaz de prever ocorrência de arritmias, independentemente da FEVE.

Em estudo de pacientes com miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (MAVD), SARVARI *et al.* (2011) correlacionaram a DM pelo *strain* com eventos arrítmicos, definidos como a presença de taquicardia ventricular (TV) e fibrilação ventricular (FV). Também procuraram verificar se a DM seria maior em pacientes com MAVD sintomáticos (Figura 12). Nesse estudo, foram incluídos 69 pacientes, sendo 42 com MAVD, sintomáticos, e 27 familiares portadores de mutação para MAVD e assintomáticos. Para o grupo controle foram recrutados 45 indivíduos saudáveis. O *strain* foi medido nos seis segmentos do ventrículo direito e nos 16 segmentos do VE. A DM, realizada no ventrículo direito, foi maior nos pacientes com MAVD com arritmias, quando comparada com a dos pacientes portadores de mutação para MAVD e assintomáticos e a dos indivíduos saudáveis (52 (41-63) vs. 35 (23-47) vs. 13(9-19) ms,  $P < 0,001$ ). Assim, a DM do ventrículo direito foi maior nos pacientes com MAVD e TV/FV e, ainda, a DM estava presente nos portadores de mutação para MAVD assintomáticos, mostrando-se potencialmente útil na estratificação de risco destes pacientes.

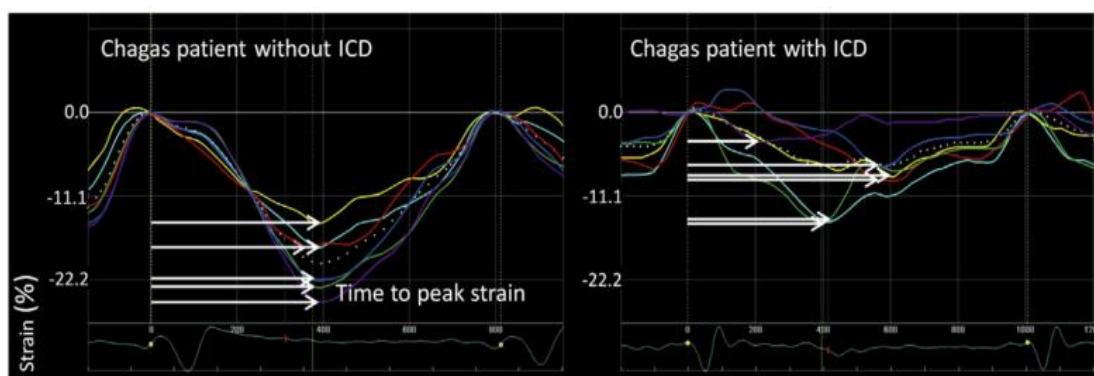
Recentemente, Barros *et al.* (2016) usaram a DM miocárdica avaliada pelo ecocardiograma com *strain* bidimensional na comparação de pacientes chagásicos com e sem CDI (Figura 13). O objetivo do estudo foi testar a hipótese que o *strain* longitudinal global (SLG) e a DM apresentariam associação com arritmias malignas em pacientes com cardiomiopatia chagásica. O SLG foi menor nos pacientes com CDI ( $p = 0,02$ ). Pela análise da curva ROC, o SLG foi capaz de identificar os pacientes com e sem CDI, sendo seu valor de corte de -14,3% com sensibilidade de 67% e especificidade de 69%. A DM foi mais pronunciada em pacientes com CDI quando comparado com aqueles sem ( $p < 0,001$ ). A DM  $> 57$ ms detectou presença de CDI com sensibilidade de 79% e especificidade de 71%. Na análise multivariada, comparando a classe funcional pela classificação NYHA, a DM e o SLG apresentaram associação significativas e independentes com eventos arrítmicos malignos. Verificou-se, assim, que a análise da DM poderia ser útil na estratificação de risco de eventos arrítmicos e tornar-se ferramenta para tomada de decisão para implante de CDI como prevenção primária de morte súbita cardíaca na doença de Chagas.

Figura 12 – DM de paciente assintomático com mutação do gene (painel à esquerda) e paciente com miocardiopatia arritmogênica do VD (painel à direita). A seta na horizontal indica a duração da contração e as setas na vertical indicam o tempo de encurtamento máximo



Fonte: Adaptado de Sarvari *et al.* (2011).

Figura 13 – Curva do *strain* de pacientes com CCC, um sem CDI (painel à esquerda) e, outro, com CDI (painel da esquerda). As setas horizontais brancas indicam o tempo para o pico do *strain*



Fonte: Adaptado Barros *et al.*, 2016.

Considerando-se que a cardiomiopatia chagásica apresenta algumas características peculiares e importantes quanto à patogênese, distribuição e organização do substrato arritmogênico do miocárdio, quando comparada com outras cardiomiopatias, objetiva-se, com este estudo, avaliar a associação entre

a DM e a ocorrência complexidade da arritmia ventricular em pacientes com esta forma da doença.

#### **4 HIPÓTESE**

A dispersão mecânica miocárdica apresenta associação com a arritmogenicidade ventricular nos pacientes com cardiomiopatia chagásica.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se existe associação entre a dispersão mecânica miocárdica e a arritmogenicidade ventricular na cardiomiopatia chagásica.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste estudo são verificar, em pacientes com cardiomiopatia chagásica:

- a) se a dispersão mecânica associa-se com a intensidade e complexidade da arritmia ventricular;
- b) se a dispersão mecânica relaciona-se com variáveis ecocardiográficas, tais como diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE<sub>d</sub>), FEVE, relação E/e' e alterações segmentares;
- c) a caracterização dos segmentos acometidos, em termos de frequência e localização, pelo ecocardiograma bidimensional;
- d) se o padrão e número de segmentos acometidos, analisados pelo ecocardiograma bidimensional, associa-se com a intensidade e complexidade da extrassistolia ventricular;
- e) se a dispersão mecânica média constitui marcador independente de arritmia ventricular em relação às variáveis clínicas e ecocardiográficas.

## **6 PACIENTES E MÉTODOS**

### **6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

O tipo do estudo é transversal e observacional.

### **6.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA**

A população de estudo foi composta por pacientes com diagnóstico de cardiomiopatia chagásica, definida pela presença de diâmetro diastólico do VE (VE<sub>d</sub>) aumentado (VE<sub>d</sub> > 58 mm em homens e VE<sub>d</sub> > 52 mm em mulheres – conforme recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia, 2015) e FEVE < 50%, atendidos e acompanhados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP), convênio entre o Sistema Único de Saúde – Prefeitura Municipal de Belo Horizonte – e o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

### **6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- . Paciente com idade superior a 18 anos.
- . Sorologia positiva para doença de Chagas.
- . Cardiomiopatia chagásica crônica definida pelo VE<sub>d</sub> aumentado e FEVE deprimida, em acompanhamento no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do CTR-DIP.

### **6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- . Recusa em assinar termo de consentimento.
- . Bloqueio completo do ramo esquerdo.
- . Fibrilação atrial.

- . Implante de CDI e/ou marcapasso.

- . Doenças sistêmicas associadas como: hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, doenças reumáticas, *diabetes mellitus* ou intolerância à glicose, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, distúrbios hidroeletrólíticos ou anemia significativa.

## 6.5 COLETA DOS DADOS

Foram selecionados, por um único pesquisador, 77 pacientes em atendimento no CTR-DIP, no período de março de 2016 a agosto de 2017. Após receberem explicação individual sobre os objetivos do estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido para participação no projeto, os pacientes foram submetidos aos seguintes procedimentos:

- . Anamnese e exame físico, com ênfase na ausculta cardíaca em dois minutos para verificação da presença de extrassístoles ventriculares e outros marcadores como B3 e B4, obtenção da classificação funcional (NYHA), uso de medicações antiarrítmicas e outros utilizados para tratamento de insuficiência cardíaca.

- . Preenchimento de um questionário padronizado da anamnese, do exame físico e dos exames laboratoriais do paciente.

- . Eletrocardiograma basal de 12 derivações.

- . Realização de dois exames pela eletrocardiografia dinâmica, sistema Holter.

- . Realização de ecocardiograma convencional e com utilização da técnica de *strain* bidimensional e análise da dispersão mecânica.

Realizou-se correlação da dispersão mecânica com variáveis ecocardiográficas e variáveis relacionadas com a frequência e complexidade de extrassistolia ventricular que foram gravadas na eletrocardiografia dinâmica.

Os valores da dispersão mecânica foram divididos em tercís, conforme seu valor, realizando-se análise de correlação com variáveis ecocardiográficas e de arritmogenicidade, avaliadas na eletrocardiografia dinâmica.

## 6.6 AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA

Realizou-se eletrocardiograma de 12 derivações em eletrocardiógrafo marca *Hewlett Packard*, modelo 1504, excluindo-se do estudo aqueles que apresentaram bloqueio de ramo esquerdo.

## 6.7 ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (SISTEMA HOLTER)

A monitorização eletrocardiográfica de 24h foi realizada utilizando um sistema de gravação portátil de três canais (Dynamis, Cardios, São Paulo, Brazil). Os pacientes foram estimulados a desenvolverem suas atividades normais durante o período de gravação. As gravações foram analisadas de forma semiautomática no sistema *Burdick/DMI Hospital Holter System* (Spacelabs Burdick Deerfield, WI, USA) por cardiologista experiente do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG, que realizou a codificação dos batimentos ectópicos e a exclusão de artefatos, gerando relatório consubstanciado. Foram realizados dois exames em cada paciente, devido à grande variabilidade da extrassístolia encontrada na CCC em 24h (Gruppi *et al.*, 1995), sendo anotada a média do número total de extrassístoles e sua morfologia, número de pares e número de episódios de taquicardia ventricular não sustentada.

## 6.8 ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO

O estudo ecocardiográfico foi realizado usando ecocardiógrafo GE Vivid Q, através de transdutores de 2,5 e 3,0 MHz, analisado por *software* disponível comercialmente (EchoPAC; GE Healthcare, Milwaukee, WI).

Todas as medidas foram realizadas conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) - (MARWICK *et al.*, 2015).

Foram obtidos cortes padronizados, para-esternal, longitudinal e transversal, além dos cortes apicais em duas, três, quatro e cinco câmaras. Os ventrículos foram analisados qualitativa e quantitativamente, conforme as

recomendações da ASE (MARWICK *et al.*, 2015). Foram descritos a morfologia das câmaras cardíacas, textura miocárdica, contratilidade das paredes e possíveis achados de trombos e aneurisma. A contratilidade segmentar foi avaliada através do espessamento endocárdico e motilidade das paredes, definindo-se as alterações conforme a observação de hipocinesia, acinesia, discinesia ou aneurisma. A análise quantitativa baseou-se nas medidas dos volumes diastólicos e sistólicos finais do ventrículo esquerdo, obtidas pelos cortes apicais de quatro e duas câmaras. A FEVE foi avaliada usando o método biplano de Simpson (MARWICK *et al.*, 2015).

Através da ecocardiografia pelo *speckle-tracking*, obteve-se o *strain* longitudinal através de cortes padronizados, apical quatro câmaras, duas câmaras e eixo longo. Foram gravados três ciclos cardíacos de cada corte para análise *off-line*, com *frame rate* > 50 *frames/s*. O pico negativo do *strain* foi avaliado nos 16 segmentos do ventrículo esquerdo, definido como o valor de pico negativo durante todo o ciclo cardíaco, conseqüentemente, incluindo o encurtamento pós-sistólico e o *strain* global longitudinal médio. O intervalo de tempo do início da onda Q/R no eletrocardiograma para o pico negativo do *strain* foi avaliado em cada um dos 16 segmentos do ventrículo esquerdo. A dispersão mecânica foi definida como desvio padrão do tempo para o pico negativo do *strain* nos mesmos 16 segmentos do ventrículo esquerdo. Foi feita uma apresentação no formato de *Bull Eye*. A velocidade E do fluxo mitral foi gravada usando o Doppler pulsado. A velocidade e' (Doppler tecidual) foi a média do anel septal e lateral, e calculou-se a relação E/e'. Os estudos ecocardiográficos foram realizados por três examinadores, todos com experiência em ecocardiografia.

## 6.9 CÁLCULO AMOSTRAL

O objetivo principal do estudo é verificar se existe associação entre a DM e arritmias ventriculares. Então, o cálculo amostral é baseado em uma análise de correlação. Considerando um estudo piloto, pegou-se os primeiros 15 pacientes do banco, realizado um teste bicaudado, considerado um coeficiente de correlação de 0,4 (valor encontrado no piloto), erro alfa de 5% e poder de 95%, obteve-se uma amostra de 22 pacientes. O cálculo foi realizado no software

G Power 3.1.7. Para a sua amostra de 77 pacientes, o poder do estudo é de 100%.

## 6.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados e a análise estatística foram realizados com emprego do *software* SPSS versão 20.0 (*Statistical Package for Social Sciences*). Os dados paramétricos foram apresentados em média e em desvio-padrão e comparados com o teste t de *Students* e *chi* quadrado. Os dados de distribuição não normal foram estudados pela mediana e variação e comparados com o teste U de *Mann-Whitney*. Definiu-se a DM aumentada como desfecho primário e a frequência e complexidade da extrassistolia ventricular como desfechos secundários. Avaliou-se a correlação de Spearman entre a DM e parâmetros da eletrocardiografia dinâmica e ecocardiográficos.

Por fim, foram analisados marcadores significativos da DM e densidade e complexidade da extrassistolia ventricular na análise univariada num modelo de regressão logística multivariada, junto do sexo e idade dos participantes. Foi adotado o nível de significância de 5% e as análises foram realizadas no *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 20.0.

## 6.11 NORMALIZAÇÃO TÉCNICA E BUSCA BIBLIOGRÁFICA

A busca eletrônica foi realizada sem restrição de idiomas ou datas, utilizando-se a página eletrônica do PubMed (*National Library of Medicine, Washington DC* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e as seguintes bases de dados: LILACS, BIREME/PAHO/WHO – *Virtual Health Library* (database MEDLINE), Cochrane Library e SciELO.

As principais palavras-chave usadas na busca eletrônica foram: dispersão mecânica miocárdica, arritmia ventricular, *strain* bidimensional, *speckle tracking*, *strain*, doença de Chagas, cardiomiopatia e cardiopatia chagásica.

A normalização bibliográfica foi realizada de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para publicações técnico-científicas (FRANÇA; VASCONCELOS, 2009).

## **6.12 QUESTÕES ÉTICAS**

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, para análise e apreciação. A pesquisa foi conduzida de acordo com as determinações estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde – Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Foram transmitidas, aos pacientes selecionados, informações sobre a importância do estudo, seu significado, objetivos, riscos e benefícios, metodologia empregada, confidencialidade, participação voluntária, alternativas a participação, por meio de orientações verbais e escritas (carta de informação e termo de consentimento livre e esclarecido – ANEXO A).

A pesquisa foi desenvolvida com indivíduos com autonomia plena, prevendo a garantia da privacidade e confidencialidade dos participantes. O material coletado foi utilizado unicamente para fins dessa pesquisa, mantendo-se a confidencialidade das informações. Todos os indivíduos participaram do estudo voluntariamente e assinaram o TCLE. Garantiu-se o direito de atenção integral à saúde, sendo todos os pacientes tratados e acompanhados independentemente do aceite de participação.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram avaliados 77 pacientes em tratamento ambulatorial que estavam compensados clinicamente (classe funcional pela classificação de NYHA I/II). As características gerais dos pacientes estão na Tabela 1. A média de idade foi de  $55,8 \pm 10,4$  anos e 46 pacientes eram do sexo masculino (60%).

Tabela 1 - Características gerais da amostra avaliada (n=77)

Variáveis		Valores
Idade (anos)		55,8±10,4
Sexo masculino, n (%)		46 (59,7)
Classe funcional NYHA, n(%)	I	34 (44,2)
	II	43 (55,8)
Medicação, n (%)	Diurético	36 (46,8)
	IECA	45 (58,4)
	Inibidor AT2	20 (26)
	Digitálico	2 (2,6)
	Amiodarona	37 (48,1)
	Anticoagulante	17 (22,1)
	Beta-bloqueador	65 (84,4)
	AAS	12 (15,6)

NYHA, New York Heart Association; IECA inibidor da enzima conversora da angiotensina; AAS, ácido acetilssalicílico. Dados são expressos como média  $\pm$  DP ou como número (porcentagem).

As análises das variáveis obtidas pela ecocardiografia e eletrocardiografia dinâmica encontram-se na Tabela 2. A média das dimensões das câmaras esquerdas ( $VEd = 60$  mm e  $VEs = 46$ mm) estavam levemente aumentadas e a relação  $E/e'$  foi normal em todos pacientes.

A média da FEVE em todos os pacientes foi de 43% (35-46%), e SLG foi  $14 \pm 3\%$ . A média da DM nesses pacientes estava aumentada e foi de 60 ms (50-80 ms).

Tabela 2 - Variáveis eletro e ecocardiográficas da amostra avaliada

Variáveis	Valores
ESV (n)	1423 (636 – 4272)
ESV em pares (n)	23 (4 – 101)
Bigeminismo (n)	14 (1 – 229)
TVNS (n)	1 (0 – 3)
VEd (mm)	60 (57 – 65)
VEs (mm)	46 (43 – 52)
Relação E/e'	9 (8 – 13)
FEVE (%)	43 (35 – 46)
SLG (%)**	14±3
DM (ms)	60 (50 – 80)

ESV, extrassístole ventricular; TVNS, taquicardia ventricular não-sustentada; VEd, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VEs; Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG, *strain* longitudinal global; DM, dispersão mecânica.

Dados são expressos como mediana (25-75%) porque são não normais.

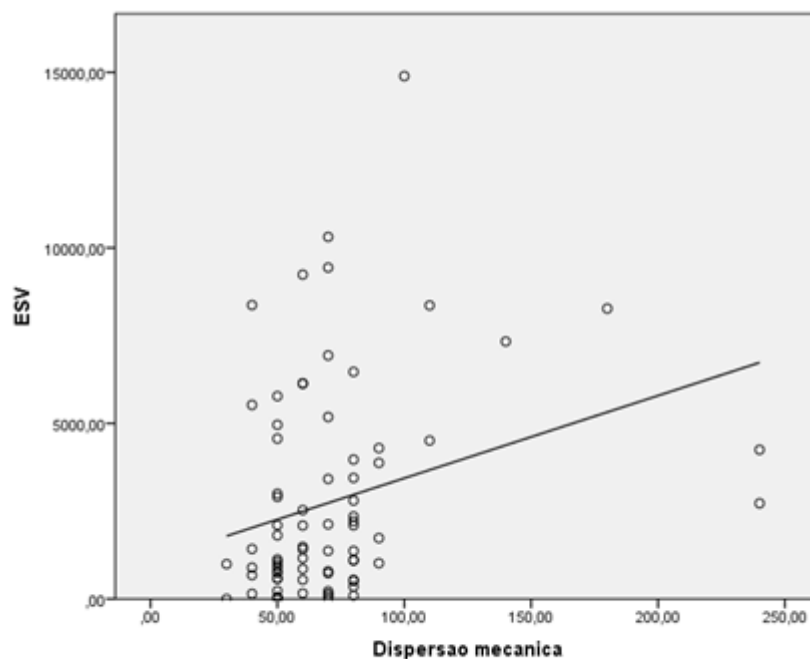
\*\* Única variável que atendeu a normalidade e por isso é apresentada em média ± DP.

## 7.2 CORRELAÇÃO ENTRE A DISPERSÃO MECÂNICA, STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL E EXTRASSÍSTOLIA VENTRICULAR AO HOLTER EM 24 HORAS

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 3, observou-se correlação significativa entre a DM e SLG ( $r = -0,696$ ;  $p < 0,001$ ) (Gráfico 1), enquanto não foi observada correlação significativa entre a DM e FEVE ( $R = -0,247$ ;  $p < 0,032$ ). A DM correlacionou-se ainda com a VEd ( $R = 0,266$ ;  $p < 0,021$ ) e VEs ( $R = 0,250$ ;  $p < 0,266$ ). Não foi observada correlação com a relação E/e' ( $R = 0,128$ ;  $p < 0,184$ ).

Em relação à extrassístolia ventricular, a DM apresentou correlação fraca e positiva ( $R = 0,317$ ;  $p = 0,005$ ) (Gráfico 1) bem como com a extrassístolia em pares ( $R = 0,349$ ;  $p = 0,002$ ), porém apresentou correlação moderada com a presença de TVNS ( $R = 0,411$ ;  $p = 0,001$ ).

Gráfico 1 - Correlação entre a DM e o ESV. Gráfico de correlação entre a DM (eixo X) e o ESV (eixo Y). DM, dispersão mecânica; ESV, número total de extrassístoles ventriculares



**\*\*Correlação rho = 0,317 (p = 0,005)**

Tabela 3 - Correlação entre a DM e parâmetros eletro e ecocardiográficos na amostra avaliada

Variável	p-valor	Coefficiente de correlação (rho)
ESV total/24h	<b>0,005**</b>	0,317
ESV em pares/24h	<b>0,002**</b>	0,349
Bigeminismo/24h	<b>0,024*</b>	0,257
TVNS/24h	<b>0,001**</b>	0,411
FEVE	<b>0,032*</b>	-0,247
VEd	<b>0,021*</b>	0,266
VEs	<b>0,031*</b>	0,250
Relação E/e'	0,128	0,184
SLG	<b>&lt;0,001**</b>	-0,696

SV, extrassístole ventricular; TVNS, taquicardia ventricular não-sustentada; VEd, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VEs; Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG, *strain* longitudinal global; DM, dispersão mecânica..

\*\*Correlações de Spearman significativas ao nível de 1%.

\*Correlações de Spearman significativas ao nível de 5%.

Em caráter ilustrativo, apresentamos a distribuição em tercis. Quando a amostra foi estratificada em quartis quanto à DM, o grupo com alta dispersão

mecânica (n=25) apresentou maior número de ESV ( $p < 0,040$ ), ESV em pares ( $p < 0,013$ ) e TVNS ( $p < 0,014$ ), assim como menor FEVE ( $p < 0,003$ ) e pior SLG ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença entre os grupos quando à alteração segmentar da contratilidade. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Na regressão logística, a DM foi a única variável associada à presença de ESV em pares (Tabela 5) e bigeminismo (Tabela 6). Em relação à presença de TVNS, a DM e o SLG apresentaram significância estatística pela análise univariada ( $p < 0,01$ ), sendo que a DM foi a única associada independentemente com TVNS (OR 1,04; IC 95%: 1,004 – 1,201,  $p = 0,031$ ) (Tabela 7).

Quando se comparou a complexidade da ESV com os segmentos miocárdicos que apresentaram déficit contrátil, verificou-se as paredes mais acometidas foram a ínfero-lateral (49,3%) e a inferior (34,2%) (Tabela 8). Foi observado que, quando o acometimento era na parede ínfero-lateral, os pacientes apresentavam maior número e maior complexidade das ESV e maior número de TVNS (Tabela 9). Não houve diferença no valor da DM quando comparado com a parede com déficit contrátil.

Tabela 4 - Divisão de grupos conforme Quartil da DM e sua comparação com parâmetros do Holter e ecocardiográficos

Variável	Baixa dispersão (n=28)	Média dispersão (n=24)	Alta dispersão (n=25)	p-valor
<b>Eletrocardiografia dinâmica</b>				
ESV	930 (313 – 2702)	1451 (592 – 5892)	2724 (1102 – 4402)	<b>0,040</b>
ESV em pares	11 (1 – 64)	21 (6 – 94)	51 (17 – 150)	<b>0,013</b>
Bigeminismo	5 (0 – 59)	21 (2 – 429)	32 (2 – 253)	0,070
TVNS	0 (0 – 2)	1 (0 – 5)	3 (1 – 7)	<b>0,004</b>
Presença de TVNS	8 (28%)	10 (42%)	17 (68%)	<b>0,014</b>
<b>Ecocardiografia</b>				
FEVE	45 (40 – 48)	41 (36 – 45)	37 (31 – 45)	<b>0,003</b>
VEd	59 (57 – 60)	59 (55 – 69)	63 (58 – 70)	0,101
Relação E/e'	8 (7 – 11)	10 (8 – 15)	10 (8 – 13)	0,115
SLG	15±2	13±3	10±3	<b>&lt;0,001</b>
DM	50 (40 – 50)	70 (60 – 70)	80 (80 – 105)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Deficit contrátil segmentar</b>				
Inferior	8 (29%)	10 (42%)	7 (30%)	0,638
Ínfero-lateral	12 (43%)	14 (58%)	10 (40%)	0,558
Ântero-lateral	0	4 (17%)	0	0,013
Septal inferior	6 (21%)	4 (17%)	4 (16%)	0,872
Septal anterior	4 (14%)	3 (13%)	3 (12%)	0,972
Anterior	1 (4%)	2 (8%)	0	0,360

ESV, extrassístoles ventriculares; TVNS, taquicardia não sustentada; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG, *strain* longitudinal global. Valores são a média ± DP ou a mediana (intervalo).

Tabela 5 - Análise univariada e multivariada para identificar as variáveis associadas com a presença de ESV em pares

	Regressão logística univariada			Regressão logística multivariada		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
<b>Presença de ESV em pares</b>						
Idade	1,037	0,974-1,104	0,260			
Sexo	0,780	0,216-2,821	0,705			
NYHA	1,629	0,451-5,877	0,456			
FEVE	0,945	0,855-1,045	0,270			
VE <sub>d</sub>	1,081	0,965-1,211	0,178			
VE <sub>s</sub>	1,064	0,962-1,176	0,230			
AE	1,080	0,930-1,255	0,312			
Relação E/e'	1,023	0,888-1,178	0,754			
Hipocinesia difusa	0,905	0,266-3,619	0,877			
SLG	0,868	0,721-1,046	0,137			
Déficit contrátil inferior	0,682	0,164-2,836	0,598			
Déficit contrátil ínfero-lateral	0,330	0,080-1,360	0,125			
Déficit contrátil ântero-lateral	1,967	0,186-20,836	0,574			
Déficit contrátil septal inferior	1,739	0,396-7,624	0,463			
Déficit contrátil septal anterior	1,500	0,273-8,232	0,641			
Déficit contrátil anterior	3,000	0,248-36,258	0,388			
DM	1,050	1,003-1,099	<b>0,038</b>	1,050	1,003-1,099	<b>0,038</b>

ESV em pares, extrassístoles ventriculares em pares; NYHA, New York Heart Association; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE<sub>d</sub>, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VE<sub>s</sub>, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE, átrio esquerdo; SLG, *strain* longitudinal global; DM, dispersão mecânica. Odds ratio e valores de p ajustados por regressão logística univariada e multivariada.

Tabela 6 - Análise univariada e multivariada identificar as variáveis associadas com a presença de ESV em Bigeminismo

	Regressão logística univariada			Regressão logística multivariada		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
<b>Presença de bigeminismo</b>						
Idade	1,007	0,958-1,059	0,773			
Sexo	1,641	0,547-4,922	0,376			
NYHA	0,895	0,314-2,551	0,836			
FEVE	1,003	0,937-1,073	0,937			
VEd	0,991	0,919-1,069	0,818			
VEs	0,989	0,927-1,054	0,724			
AE	0,982	0,879-1,098	0,750			
Relação E/e'	1,066	0,949-1,197	0,282			
Hipocinesia difusa	0,895	0,260-3,077	0,860			
SLG	0,961	0,844-1,094	0,550			
Déficit contrátil inferior	1,167	0,392-3,471	0,782			
Déficit contrátil ínfero-lateral	0,675	0,235-1,941	0,466			
Déficit contrátil ântero-lateral			0,222			
Déficit contrátil septal inferior	0,733	0,181-2,971	0,664			
Déficit contrátil septal anterior	1,259	0,290-5,457	0,758			
Déficit contrátil anterior	1,444	0,123-16,900	0,769			
DM	1,026	0,996-1,058	<b>0,044</b>	1,026	0,996-1,058	<b>0,044</b>

NYHA, New York Heart Association; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEd, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VEs, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE, átrio esquerdo; SLG, *strain* longitudinal global; DM, dispersão mecânica.

Odds ratio e valores de p ajustados por regressão logística univariada e multivariada.

Tabela 7 - Análise univariada e multivariada para identificar as variáveis associadas com a presença de TVNS

	Regressão logística univariada			Regressão logística multivariada		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
<b>Presença de TVNS</b>						
Idade	1,003	0,960-1,047	0,905			
Sexo	1,659	0,661-4,164	0,281			
NYHA	0,654	0,264-1,622	0,359			
FEVE	0,961	0,905-1,022	0,206			
VEd	1,029	0,962-1,101	0,401			
VEs	1,023	0,966-1,084	0,434			
AE	1,046	0,946-1,157	0,377			
Relação E/e'	1,074	0,965-1,195	0,193			
Hipocinesia difusa	0,682	0,216-2,156	0,514			
SLG	0,839	0,730-0,964	<b>0,013</b>	0,976	0,815-1,076	0,788
Déficit contrátil inferior	1,071	0,400-2,868	0,891			
Déficit contrátil ínfero-lateral	0,480	0,186-1,240	0,130			
Déficit contrátil ântero-lateral	2,175	0,215-21,980	0,510			
Déficit contrátil septal inferior	0,639	0,198-2,061	0,453			
Déficit contrátil septal anterior	1,054	0,270-4,111	0,940			
Déficit contrátil anterior	1,415	0,122-16,346	0,781			
DM	1,043	1,013-1,074	<b>0,005</b>	1,040	1,004-1,201	<b>0,031</b>

NYHA, New York Heart Association; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEd, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VEs, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE, átrio esquerdo; SLG, *strain* longitudinal global; DM, dispersão mecânica.

Odds ratio e valores de p ajustados por regressão logística univariada e multivariada.

Tabela 8 - Déficit nas paredes miocárdicas

	Sim (%)	Não (%)
Presença de déficit segmentar	65,8	34,2
Aneurisma	20,4	79,6
Déficit segmentar inferior	34,2	65,8
Déficit segmentar ínfero-lateral	49,3	50,7
Déficit segmentar antero-lateral	5,5	94,5
Déficit segmentar septal inferior	19,2	80,8
Déficit segmentar septal anterior	13,7	86,3
Déficit segmentar anterior	4,1	95,9

Tabela 9 - Características das variáveis medidas ao Holter e déficit contrátil dos segmentos miocárdicos

Déficit contrátil		ESV		ESV em pares		Bigeminismo		TVNS	
		Mediana (25-75)	p- valor	Mediana (25-75)	p- valor	Mediana (25-75)	p- valor	Mediana (25-75)	p-valor
Inferior	SIM (25)	1108 (544 – 3432)	0,834	21 (3 – 89)	0,991	3 (0 – 192)	0,308	1 (0 – 3)	0,812
	NÃO (52)	1420 (615 – 4155)		21 (3 – 87)		15 (0 – 233)		1 (0 – 3)	
Ínfero-lateral	SIM (36)	2439 (781 – 5627)	<b>0,017</b>	39 (11 – 169)	<b>0,006</b>	27 (2 – 268)	0,163	1 (1 – 5)	<b>0,002</b>
	NÃO (41)	1095 (449 – 2112)		11 (2 – 42)		8 (0 – 53)		0 (0 – 2)	
Ântero-lateral	SIM (04)	537 (174 – 2776)	0,282	4 (1 – 151)	0,352	107 (2 – 308)	0,752	0 (0 – 4)	0,717
	NÃO (73)	1416 (636 – 4062)		23 (4 – 86)		12 (0 – 209)		0 (0 – 3)	
Septal inferior	SIM (14)	676 (224 – 3473)	0,334	14 (1 – 83)	0,453	10 (1 – 81)	0,511	1 (0 – 4)	0,577
	NÃO (63)	1416 (744 – 3875)		21 (7 – 88)		13 (0 – 265)		0 (0 – 3)	
Septal anterior	SIM (10)	558 (173 – 3473)	0,235	13 (1 – 83)	0,446	2 (0 – 33)	0,182	0 (0 – 4)	0,913
	NÃO (67)	1416 (744 – 3875)		21 (6 – 88)		13 (1 – 264)		0 (0 – 3)	
Anterior	SIM (03)	2091 (1045 – 3636)	0,906	64 (32 – 72)	0,927	20 (10 – 109)	0,906	1 (0 – 1)	0,886

## 8 DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar a possível associação entre a DM miocárdica e a arritmogenicidade em pacientes com cardiomiopatia chagásica clinicamente estáveis, em tratamento ambulatorial em centro de referência. Verificou-se que o número total e a complexidade da extrassistolia ventricular relacionaram-se com a DM, derivada do SLG. Esses achados apoiam a ideia da heterogeneidade miocárdica levando a dispersão da contração miocárdica. Assim, a DM pode ser usada como marcador de condução lenta e da heterogeneidade do VE (EDVARSEN *et al.*, 2014).

Na cardiomiopatia chagásica ocorre alteração da disposição das fibras miocárdicas devido à deposição de colágeno, formação de cicatriz e remodelamento, aumentando a heterogeneidade do miocárdio (ROSSI, 1998; GOMES *et al.*, 2016).

Diversos estudos demonstraram que a dispersão mecânica é preditora de arritmias ventriculares em várias cardiomiopatias, que incluem a síndrome do QT longo, cardiomiopatias isquêmica e hipertrófica e displasia arritmogênica do VD (HAUGAA *et al.*, 2009, 2010a, 2013; SCHENELL *et al.*, 2017).

São escassos os estudos referentes à cardiomiopatia chagásica, com emprego dessa técnica (BARROS *et al.*, 2016), a despeito das importantes peculiaridades desta doença, e que a distinguem das demais cardiomiopatias (ROCHA *et al.*, 2003, 2007 e 2009).

Em estudo transversal, Barros *et al.* (2016) incluíram 62 pacientes com doença de Chagas que foram separados em dois grupos, de acordo com a presença e não de CDI, buscando avaliar se o SLG e a DM estariam associados com arritmia ventricular maligna. O SLG estava mais reduzido e a DM mais pronunciada nos pacientes com CCC e com CDI quando comparados com aqueles sem CDI. A DM e o SLG apresentaram associação significativas e independentes com eventos arrítmicos malignos. Assim, o SLG e a DM foram considerados como promissores marcadores de eventos arrítmicos em pacientes com doença de Chagas.

Em nosso estudo, a DM foi a única variável ecocardiográfica que apresentou associação significativa e independente com a presença e complexidade arritmica na cardiomiopatia chagásica. Assim, é possível que esse método, de caráter não invasivo, possa ser útil na detecção de pacientes chagásicos com arritmia maligna, o que se torna ainda mais relevante em função da expressiva arritmogenicidade da doença de Chagas e o elevado número de pacientes, com esta doença, candidatos à implante de CDI.

Em nossa amostra, a FEVE não apresentou associação com a presença e complexidade de arritmia, demonstrando a relativa limitação deste método na avaliação funcional e prognóstica de pacientes chagásicos. A FEVE não reflete a complexidade do substrato arritmogênico, uma vez que não analisa a função das fibras miocárdicas em suas distintas orientações (por exemplo, longitudinal) e nas diferentes camadas do VE (MOR-AVI *et al.*, 2011; CHENG *et al.*, 2015; DELGADO; BUCCIARELLI-DUCCI; BAX, 2016). Ademais, acredita-se que a utilização da FEVE não constitua critério acurado para identificação de pacientes com risco de arritmia maligna, podendo levar a indicações imprecisas de implante de CDI, um procedimento invasivo, caro e de elevado impacto psicológico sobre os pacientes (BESTETTI *et al.*, 1993; MARTINELLI FILHO *et al.*, 2000; BESTETTI; CARDINALLI NETO, 2008; DELGADO *et al.*, 2016). Desta forma, torna-se necessário e importante o desenvolvimento de ferramentas capazes de estratificar, de forma mais acurada, aqueles pacientes com risco maior de arritmias malignas e/ou morte súbita, tanto na cardiomiopatia chagásica quanto nas de etiologias diversas.

As alterações segmentares da contratilidade são comuns e podem representar manifestação precoce na doença de Chagas (ACQUATELLA, 2007). Os segmentos mais frequentemente envolvidos são as paredes ínfero-lateral e o ápex do ventrículo esquerdo (VIOTTI *et al.*, 2004). Estudo empregando a ressonância magnética miocárdica evidenciou que a presença de alterações segmentares da contratilidade e o realce tardio foram mais frequentes nos segmentos ínfero-lateral e apical (REGUEIRO *et al.*, 2013).

Essas alterações da contratilidade segmentar em pacientes com CCC associam-se com arritmias ventriculares (BARROS *et al.*, 2011) e parecem ter

valor prognóstico (PAZIN-FILHO *et al.*, 2006). Acredita-se que essas alterações da contratilidade resultem das anormalidades elétricas que aparecem nas áreas de cicatrizes e fibrose nesses pacientes (SARABANDA *et al.*, 2005). A parede ínfero-lateral parece ser a mais acometida na CCC e ser a que leva a maior arritmogenicidade (SOSA *et al.*, 1998; TAVORA *et al.*, 1999; SOSA; SCANAVACCA; D'AVILA, 2000). A explicação fisiopatológica que tem sido aventada é que a região ínfero-lateral do ventrículo esquerdo pode apresentar um circuito de reentrada endocárdico através da cicatriz e, ainda, reentrada entre anel mitral e borda de uma cicatriz ínfero-lateral (SARABANDA *et al.*, 2005).

As observações encontradas em nosso estudo sobre a associação da DM e arritmias ventriculares corrobora com os achados de trabalhos que utilizaram esta técnica na avaliação de arritmias malignas em cardiomiopatias de etiologia não chagásica.

A identificação de marcadores não invasivos de risco de arritmia ventricular pode contribuir para identificação de subgrupos de pacientes que mereçam atenção médica especial, além de direcionar condutas, com vistas à prevenção de óbito. A melhoria dos métodos de predição de risco arritmico na doença de Chagas tem implicações clínicas diretas e podem ser transpostas à prática médica.

## 9 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A CCC é caracterizada por uma variedade de anormalidades do sistema de condução e formação do impulso elétrico, sendo comuns as extrassístoles ventriculares frequentes, monomórficas ou polimórficas, incluindo pares, bigeminismo e taquicardia ventricular não sustentada. A identificação de marcadores não invasivos, de fácil acesso e de rápida execução para a seleção daqueles indivíduos que estão em risco da presença de arritmia ventricular complexa, visa não só o controle dos sintomas, mas, principalmente, a identificação mais rápida de indivíduos sob o risco de arritmias ventriculares complexas e, até malignas.

Neste contexto, a análise da DM pode ser útil na avaliação dos pacientes com cardiomiopatia chagásica e com arritmias ventriculares, já que os resultados deste estudo apontam que a DM é capaz de identificar de forma indireta e rápida aqueles pacientes que apresentam as formas mais complexas de arritmias ventriculares. Além disso, é um exame, que apesar de exigir experiência do examinador, a sua execução é fácil, rápida e o paciente tem o resultado quase que imediatamente após realização do exame, enquanto, um exame de Holter demora-se 24 h de gravação, e ainda, necessário um tempo para que possa analisa-lo e liberar o laudo final.

## 10 LIMITAÇÕES

O estudo teve tamanho amostral adequado, mas encontra limitação pelo fato de os participantes do estudo serem pacientes em tratamento ambulatorial e, em sua maior parte, estarem compensados clinicamente (classe funcional pela classificação de NYHA I/II) e, ainda, por ter sido realizado em apenas um centro de referência. Estudos multicêntricos seriam necessários para confirmar os resultados. Além disso, estudos prospectivos com pacientes com cardiomiopatia chagásica devem ser realizados comparando os parâmetros ecocardiográficos com os desfechos clínicos.

Grande parte dos pacientes encontrava-se em uso de betabloqueadores e amiodarona, que podem interferir na arritmogenicidade e na contratilidade do ventrículo. Por razões éticas, essas medicações não foram suspensas.

A variabilidade interobservador e intra-observador na análise da DM e SLG não foram testadas; porém, em estudo realizado em nossa instituição (BARROS *et al.*, 2015) foi demonstrado que, nos pacientes chagásicos, a variabilidade intra-observador e interobservador, expressa como coeficiente de correlação intraclasses, foi de 0,98 e 0,96, respectivamente, para medidas de GLS e 0,90 e 0,89, respectivamente, para medidas de DM, demonstrando a excelente reprodutibilidade dessas medidas.

## **11 CONCLUSÃO**

Este estudo demonstrou que a medida da dispersão mecânica foi a única variável ecocardiográfica estudada que demonstrou associação com a densidade e complexidade da extrassistolia ventricular em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica. Este estudo abre perspectivas para a avaliação desta técnica na estratificação de risco destes pacientes a partir de estudos longitudinais.

## 12 CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS E PERSPECTIVAS

Nossa perspectiva é avaliar, a seguir, se a DM pelo *strain* apresenta associação com a fibrose miocárdica, avaliada pela ressonância magnética, se mostra diferença em relação a cardiomiopatias de etiologias diversas e se constitui um bom preditor de arritmia ventricular nesses pacientes.

### 13 REFERÊNCIAS

ABDUCH, MCD *et al.* Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. **Arq Bras Cardiol** [Internet], v. 102, n. 4, p. 403–12, 2014. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4028940&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

ACQUATELLA, H *et al.* M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. **Circulation**, v. 62, p. 787-99, 1980.

ACQUATELLA H. Echocardiography in Chagas heart disease. **Circulation**, v 115, p.1124–31, 2007

ACQUATELLA, H. *et al.* Recommendations for Multimodality Cardiac Imaging in Patients with Chagas Disease: A Report from the American Society of Echocardiography in Collaboration With the InterAmerican Association of Echocardiography (ECOSIAC) and the Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology (DIC-SBC). **J Am Soc Echocardiogr [Internet]. Elsevier Inc**, v 31, p. 3–25, 2018. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.019>

ALMEIDA, ALC *et al.* Speckle-tracking pela ecocardiografia bidimensional: aplicações clínicas. **Rev bras ecocardiogr imagem Cardiovasc** [Internet], v. 26, n. 1, p. 38–49, 1980. Available from: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-depeco/publicacoes/revista/2013/portugues/Revista01/09-revisao.pdf>

AMUNDSEN, BH *et al.* Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. **J Am Coll Cardiol**, v. 47, p. 789–93, 2006.

ANDRADE, ZA. Immunopathology of Chagas disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 94, n. 1, p. 71-80, 1999.

ANDRADE ZA. Patologia da doença de Chagas. In Z BRENER, Z ANDRADE, M BARRAL-NETTO, **Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas**, 2nd ed., Guanabarra Koogan, Rio de Janeiro, p. 201-230, 2000

ARTS, T *et al.* Relating myocardial laminar architecture to shear strain and muscle fiber orientation. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 280, p. H222-229, 2001.

BARBOSA, MM *et al.* Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. **Echocardiography**, v. 31, n. 5, p. 623–30, 2014.

BARBOSA, M P *et al.* Ventricular arrhythmias in Chagas disease. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 48, p. 4–10, 2015.

BARROS, ML *et al.* [Association between left ventricular wall motion abnormalities and ventricular arrhythmia in the indeterminate form of Chagas disease]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 44, p. 213–6, 2011.

BARROS, MVL. New predictors of malignant ventricular arrhythmias in Chagas disease: searching for the holy grail. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 48, p. 1-3, 2015.

BARROS, MVL *et al.* Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography Is Associated with Malignant Arrhythmias in Chagas Cardiomyopathy. **J Am Soc Echocardiogr** [Internet]. Elsevier Inc; v. 29, n. 4, p. 368–74, 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2015.12.008>

BELOHLAVEK, M. *et al.* Real-time strain rate echocardiographic imaging: temporal and spatial analysis of postsystolic compression in acutely ischemic myocardium. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 14, p. 360-369, 2001. BERN C. Chagas Disease. **N Engl J Med**, v. 373, p. 456-66, 2015.

BERN, C.; MONTGOMERY, S.P. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. **Clin Infect Dis**, v. 49, p. e52–e54, 2009.

BERN, C. Chagas' Disease. **N Engl J Med**, v. 373, p. 456-66, 2015,

BESTETTI, R *et al.* Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. **Eur Heart J**, v. 14, p.1610-1614, 1993.

BESTETTI, RB, MUCCILLO G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, v. 60, p. 187-93, 1997.

BESTETTI, RB *et al.* Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. **Am Heart J**, v. 156, p. 422–30, 2008. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.04.023; PMID: 18760121

BESTETTI, B R; CARDINALI-NETO, A. Sudden Cardiac Death in Chagas' Heart Disease in the Contemporary Era. **Inter J Cardiology**, p. 9-17, 2008.

BESTETTI, RB. Chagas Heart Failure in Patients from Latin America. **Radcliffe Cardiology**, v. 9, n. 1, p. 1–3, 2016.

BIOLO, A.; RIBEIRO, A. L.; CLAUSELL, N. Chagas cardiomyopathy: where do we stand after a hundred years? **Prog. Cardiovasc. Dis.**, v. 52, p. 300–316, 2010.

BISWAS, M *et al.* Two and three dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. **Echocardiography**, v. 30, p. 88 – 105, 2013.

BOGLIOLO L. Anatomic causes of cardiac insufficiency in chronic chagasic cardiopathy (myocarditis) studied in comparison to anatomic causes of cardiac insufficiency in other cardiopathies. Part I. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.**, v. 29, p.419-24, 1976 a.

BOGLIOLO L. Anatomic causes of cardiac insufficiency in chronic chagasic cardiopathy (myocarditis) studied in comparison to anatomic causes of cardiac insufficiency in other cardiopathies. Part II. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.**, v. 29, p.419-24, 1976 b.

BORG, A.N. *et al.* Left ventricular torsion in primary chronic mitral regurgitation. **Heart**, v. 94, p. 597-603, 2008.

BOTONI, FA *et al.* Treatment of chagas cardiomyopathy. **Biomed Res Int.**, p. 1-9, 2013.

BUSSADORI, C. *et al.* A new 2-D based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. **Cardiovas Ultrasound**, v. 7, p. 8, 2009.

BUXTON, A *et al.* Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. **J Am Coll Cardiol**, v. 50, p. 1150–7, 2007.

CANNESSON, M *et al.* Velocity vector imaging to quantify ventricular dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. **Am. J. Cardiol**, v. 98, p. 949-953, 2006.

CARDINALLI-NETO, A; GRECO, OT; BESTETTI, RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. **Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE**, v. 29, p 467-70, 2006.

CARRASCO, HA *et al.* Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. **Int J Cardiol**, v. 28, p. 35–41, 1990.

CASTRO, I *et al.* Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 2, p. 01–48, 2011.

CHAGAS, C. Nova tripanozomiase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo de *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n.sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. **Men Inst Oswaldo Cruz**, v. 1, p. 159-218, 1909.

CHAGAS, C; VILLELA, E. Cardiac form of American Trypanosomiasis. **Mem.Inst.Oswaldo Cruz**, v. 14, n. 1, p. 5-91, 1922.

CHENG, S *et al.* Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. **J Am Soc Echocardiogr.**, v. 26, p. 1258-66, 2013.

CORONEL, R *et al.* Electrophysiological changes in heart failure and their implications for arrhythmogenesis. **Biochim Biophys Acta**, p. 2432-2441, 2013.

COURA, J. R. Chagas disease: what is known and what is needed - A background article. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, p. 113-122,

2007. ISSN 0074-0276. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762007000900018&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762007000900018&nrm=iso)>.

COURA, JR; BORGES-PEREIRA, J. Acta Tropica Chagas disease : 100 years after its discovery . A systemic review. **Acta Tropica**, v. 115, p. 5–13, 2010.

DE CARVALHO, A C, *et al.* Gap junction distribution is altered between cardiac myocytes infected with *Trypanosoma cruzi*. **Circ Res.**, v. 70, n. 4, p. 733-42, 1992.

DE PAOLA, A A *et al.* Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagasic myocarditis. **Am J Cardiol**, v. 65, n. 5, p. 360-3, 1990.

DE PAOLA, A A, *et al.* Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. **British Heart Journal**, v. 74, p. 293-5, 1995.

DEL CASTILLO, J M; HERSZKOWICZ, N. Strain bidimensional (X-strain): utilização do método para avaliação de cardiopatias. **Rev. Bras. Ecocardiogr**, v. 21, p 29-35, 2008.

DEL CASTILLO, J M *et al.* Deformação miocárdica tangencial (*shear strain*) em indivíduos normais: o seu significado. **Rev. Bras. Ecocardiogr. Imagem Cardiovasc.**, v. 22, p. 20-26, 2009.

DEL CASTILLO, J M *et al.* *Strain* bidimensional do ventrículo esquerdo na forma indeterminada da doença de Chagas. **Rev. Bras. Ecocardiogr. Imagem Cardiovasc.**, v. 22, p. 31-35, 2009.

DEL CASTILLO, J M; HERSZKOWICZ, N; FERREIRA,C. *Speckle Tracking* - a contratilidade miocárdica em sintonia fina. **Rev. Bras. Ecocardiogr. Imagem Cardiovasc.**, v. 23, n. 3, p. 46-54, 2010.

DEL CASTILLO, J M; SILVEIRA, C A M; ALBUQUERQUE, E S. Rotação, *twisting* e torção miocárdicas avaliados pela ecocardiografia bidimensional (*Speckle Tracking*). **Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc**, v. 25, p. 206-213, 2012.

DELGADO, V; BUCCIARELLI-DUCCI, C; BAX, J J. Diagnostic and prognostic roles of echocardiography and cardiac magnetic resonance. **J Nucl Cardiol**, v. 23, p. 1399-1410, 2016.

D'HOOGE, J *et al.* Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. **Eur. J. Echocardiogr.**, v. 1, p.154-170, 2000.

DIAS, J C P *et al.* II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 25, p. 7-86, 2016. ISSN 2237-9622. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222016000500007&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000500007&nrm=iso)>.

DISSERTORI, M; MASÈ, M; RAVELLI, F. Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias. *Trends Cardiovasc Med*, p. 1-8, 2017.

DUNCAN, A E. Strain assessment of myocardial function: a better approach, or just fun and games? *Anesth Analg*, v. 121, 1422-24, 2015.

EDVARDBSEN, T *et al.* Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by doppler strain rate echocardiography in humans: Validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*, v. 106, n. 1, p.50-6, 2002.

EDVARDBSEN, T; HAUGAA, K; AMLIE, J. Methods for estimating the risk for ventricular arrhythmias in a subject. Google Patents; 2014.

FELDMAN, A M; MCNAMARA, D. Myocarditis. *N Engl J Med*, v. 343, p. 1388-1398, 2000.

ELIZARI, M; CHIALE, P A. Cardiac Arrhythmias in Chagas' heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*, v. 4, p. 596-608, 1993).

ERSBOLL, M *et al.* Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Img*, v. 6, p. 851-60, 2013.

FRANÇA, J.L.; VASCONCELLOS, A.C. **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. 8. ed. Belo Horizonte: UFMG, 2007. 247 p.

FRENCH, B.A. *et al.* Quantification and MRI validation of regional contractile dysfunction in mice post myocardial infarction using high resolution ultrasound. *Circulation*, v. 114, p. II\_133, 2006.

FRANGI AF, NIESSEN WJ, VIERGEVER MA. Three-dimensional modeling for functional analysis of cardiac images: a review. *IEEE Trans. Med. Imaging*, v. 20, p. 2-25, 2001.

GARCIA-ALVAREZ, A *et al.* Myocardial Deformation Analysis in Chagas Heart Disease With the Use of Speckle Tracking Echocardiography. *J Cardiac Fail*, v. 17, p.1028-1034, 2011.

GARZON, S A; LORGA A M; NICOLAU, J C. Electrocardiography in Chagas' heart disease. *Revista Paulista de Medicina*, v. 113, p. 802-13, 1995.

GEYER, H *et al.* Assessment of myo- cardial mechanics using speckle tracking echocardiogra- phy: Fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.*, v. 23, p. 351–369, 2010.

GOMESS, V A *et al.* Analysis of regional left ventricular strain in patients with Chagas disease and normal left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*, v. 29, p. 679-88, 2016.

GRUPI, C . *et al.* Holter Monitoring in Chagas' Heart Disease. *Sao Paulo Med J.*, v. 113, n. 2, p. 835-840, 1995.

HALAND T F *et al.* Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging.**, v. 17, n. 6, p. 613–21, 2016.

HAN, J; MOE, G K. Non-uniform recovery of excitability in ventricular muscle. **Circ Res.**, v. 12, p. 44–60, 1964.

HASSELSBERG, N E *et al.* Left ventricular markers of mortality and ventricular arrhythmias in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. **Cardiovasc imaging**, v. 17, p. 343-350, 2016.

HAUGAA, K H *et al.* Left ventricular mechanical dispersion by tissue Doppler imaging: a novel approach for identifying high-risk individuals with long QT syndrome. **Eur Heart J**, v. 30, p. 330 –7, 2009.

HAUGAA, K H *et al.* Mechanical Dispersion Assessed by Myocardial Strain in Patients After Myocardial Infarction for Risk Prediction of Ventricular Arrhythmia. **J Am Coll Cardiol Img**, v. 3, p. 247-256, 2010a.

HAUGAA, K H *et al.* Transmural differences in myocardial contraction in long-QT syndrome: Mechanical consequences of ion channel dysfunction. **Circulation.**, v. 122, n. 14, p. 1355–63, 2010b.

HAUGAA, H K *et al.* Risk Assessment of Ventricular Arrhythmias in Patients With Nonischemia Dilated Cardio Myopathy by Strain Echocardiography. **J Am Soc Echocardiographic**, v. 25, p. 667-673, 2012.

HAUGAA, K H *et al.* Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. **JACC Cardiovasc Imaging.**, v. 6, n. 8, p. 841–50, 2013.

HELLE-VALLE, T *et al.* New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. **Circulation**, v. 112, p. 3149-3156, 2005.

HENZ, B D *et al.* Simultaneous epicardial and endocardial substrate mapping and radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for ventricular tachycardia and frequent ICD shocks in chronic chagasic cardiomyopathy. **Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology**, v. 26, p.195-205, 2009.

HUIKURI, H V. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. **Circulation**, v. 108, p. 110-5, 2003.

JOSEPHSON, M; WELLENS, H J. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. **Circulation**, v. 109, p. 2685-91, 2004.

KIERSZENBAUM, F. Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease. **Acta Parasitologica**, v. 52, n. 1, p. 1-12, 2007.

KLOEBOE, L G *et al.* Prognostic value of left ventricular deformation parameters in patients with severe aortic stenosis: a pilot study of the usefulness of strain echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 30, p. 727-735, 2017.

KOWALSKI, M *et al.* The feasibility of ultrasonic regional strain and strain rate imaging in quantifying dobutamine stress echocardiography. **Eur. J. Echocardiogr.**, v. 4, p. 81-91, 2003.

KORINEK, J *et al.* High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements: an update on a new method in functional echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 20, p. 165–70, 2007.

LACOVIELLO, M *et al.* Independent role of ventricular global longitudinal strain in predicting prognosis of chronic heart failure patients. **Echocardiography**, v. 30, p. 803-811, 2013.

LIE, H Y *et al.* Lower than expected burden of premature ventricular contractions impairs myocardial function. **Eur J Heart Fail**, v. 4, p. 585-594, 2017.

MADRY, W; KAROLCZAK, M A. Physiological basis in the assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography 2 D. Part I. **J Ultrason**, v. 16, p. 304-316, 2016.

MADRY, W; KAROLCZAK, M A. Physiological basis in the assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography 2 D. Part II. **J Ultrason**, v. 16, p. 304-316, 2016.

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

MARIN-NETO, J A *et al.* Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. **The American Journal of Cardiology**, v. 69, p. 780-4, 1992.

MARIN-NETO, J A; SIMÕES, M A; SARABANDA, A V. Cardiopatia chagásica. **Arq Bras Cardiol.**, v. 72, n. 3, p. 247-63, 1999.

MARIN-NETO, J A *et al.* Cardiac Imaging in Latin America: Chagas Heart Disease. **Curr Cardiovasc Imaging Rep**, v. 8, p.1-15, 2015.

MARTINELLI FILHO, M; SIQUEIRA, S F; MOREIRA, H *et al.* Probability of Occurrence of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Chagas' Disease versus Non-Chagas' Disease. **PACE**, v. 23, p. 1944-46, 2000.

MARWICK, T H *et al.* Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†. **J Am Soc Echocardiogr** [Internet]. Elsevier Inc; v. 28, n. 7, p. 727–54, 2015. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731715003466>

MAYA, J D *et al.* Chagas disease: Present status of pathogenic mechanisms and chemotherapy. **Biol Res.**, v. 43, n. 3, p. 323–31, 2010.

MELLO, R P *et al.* Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. **Arq Bras Cardiol**,v. 98, p. 421-430, 2012.

MILEI, J *et al.* Electrophysiologic-structural correlations in chagasic aneurysms causing malignant arrhythmias. **Int J Cardiol**, v. 32, p. 65-73, 1991.

MIRSKY, I; PARMLEY, W W. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. **Circ Res.**,v. 33, n. 2, p. 233-43, 1973.

MONCAYO, A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. **Mem Inst Oswaldo Cruz**,v. 98, p. 577–91, 2003.

MIREA, O; DUCHENNE, J; VOIGT, J U. Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging [version 1; referees: 3 approved]. *F1000 Research*, v.5; p. 1-10, 2016.

MOORE, C.C. *et al.* Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: characterization with tagged MR imaging. **Radiology**, v. 214, p. 453-466, 2000.

MOR-AVI, V *et al.* Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE Consensus statement on methodology and indications endorsed by Japanese Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 24, p. 277-313, 2011.

MURATORE, C A; BARANCHUK, A. Current and emerging therapeutic options for the treatment of chronic chagasic cardiomyopathy. **Vasc Health Risk Manag.**, v. 6, n. 1, p.593–601, 2010.

NUNES, M C P *et al.* Chagas Disease: An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. **J Am Coll Cardiol**,v. 62, p.767-76, 2013.

NUNES, M C P *et al.* Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Hear J*, v.0, 1-16, 2017.

ORIA, J; RAMOS, J. Alterações do parassimpático do coração nos portadores de megaesôfago. **Arq Bras Cardiol.**,v. 2, p.311–316, 1949.

PAZIN-FILHO, A *et al.* Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, p. 483–7, 2006.

PEREIRA, C; BARBOSA, M M; RIBEIRO, L P. Predictors of Mortality in Patients With Dilated Cardiomyopathy : Relevance of Chagas Disease as an Etiological Factor. **Rev Esp Cardiol**, v. 63, n. 7, p. 788-97, 2010.

PEREIRA JUNIOR, CB; MARKMAN FILHO, B. Clinical and Echocardiographic Predictors of Mortality in Chagasic Cardiomyopathy: Systematic Review. **Arq Bras Cardiol.**, v. 102, n. 2, p. 602-610, 2014.

PERK, G.; TUNICK, P.A.; KRONZON, I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 20, n. 3, p. 234-43, Mar. 2007.

PLANA, J C. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 27, p. 911-39, 2014.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 1, n. 2, p. 92-100, 2001. ISSN 1473-3099. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309901000652> >

RADEMAKERS, F E *et al.* Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by nmr tagging. **Circulation.**,v. 89, n. 3, p. 1174-82, 1994.

RASSI JÚNIOR, A *et al.* Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. **Arq Bras Cardiol.**, v. 65, n. 4, p.377-87, 1995.

RASSI JÚNIOR, A; RASSI, A; LITTLE, W. Chagas' Heart Disease. **Clin Cardiol**, v. 889, p. 883–9, 2000.

RASSI JÚNIOR, A; RASSI, S G; RASSI, A. Sudden death in Chagas' disease. **Arq Bras Cardiol.**,v. 76, p. 75-96, 2001.

RASSI JÚNIOR, A *et al.* Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**,v. 355, p.799-808, 2006.

RASSI JÚNIOR, A R; RASSI, A R; RASSI, S G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. **Circulation**, v. 115, p. 1101-1108, 2007.

RASSI JÚNIOR, A; RASSI, A; MARIN-NETO, J A. Chagas disease. **Lancet** [Internet]. Elsevier Ltd, v. 375, n. 9723, p. 1388–402, 2010. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)

REGUEIRO, A *et al.* Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. **Int J Cardiol**,v. 165, p.107–12, 2013.

RIBEIRO, A. L.; ROCHA, M. O. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis [Portuguese]. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 31, p. 301-314, 1998. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821998000300008> >.

RIBEIRO, A L *et al.* Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmia in patients with Chagas' disease with preserved left ventricular global systolic function. **Arq Bras Cardiol.**, v. 83, n. 1, p.40-4;35-9, 2004.

RIBEIRO, A L *et al.* Diagnosis and Management of Chagas Disease and Cardiomyopathy. **Nat Rev Cardiol.**,v. 9, p. 576-589, 2012.

RIBEIRO, R A *et al.* Custo-efetividade de cardiodesfi briladores implantáveis no Brasil nos setores público e privado. **Arq Bras Cardiol**,v. 95, p.577-586, 2010.

ROCHA, M O; RIBEIRO, A L; TEIXEIRA, M M. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. **Front Biosci**,v. 8, p. e44-e54, 2003.

ROCHA, M O; RIBEIRO, A L. A risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**, v. 355, p. 2488-9, 2006.

ROCHA, M O; TEIXEIRA, M M; RIBEIRO, A L. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 5, p.727-743, 2007.

ROCHA, M O C; NUNES, M C P; RIBEIRO, A L. Morbity and Prognostic factors in Chronic Chagasic Cardiopathy. **Men Inst Oswaldo Cruz.**, v. 104, n. 1, p. 159-166, 2009.

ROCHITTE, C E *et al.* Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. **JAm Coll Cardiol**, v. 46, p.1553-8, 2005.

RODRÍGUEZ-ZANELLA, H *et al.* Physiological Determinants of Left Ventricular Mechanical Dispersion. A 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiographic Study in Healthy Volunteers. **JACC Cardiovasc Imaging** [Internet]. American College of Cardiology Foundation, p. 5–6, 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.06.015>.

ROES, S D *et al.* Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrastenhanced magnetic resonance imaging. **Am J Cardiol**, v. 104, p. 312-7, 2009.

ROSENBAUM, D S *et al.* Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. **N Engl J Med.**, v. 330, p. 235.241, 1994.

ROSSI, M A. Fibrosis and inflammatory cells in human chronic chagasic myocarditis: scanning electron microscopy and immu-nohistochemical observations. **Int J Cardiol**, v. 66, p. 183-194, 1998.

ROSSI, M A; RAMOS, S G; BESTETTI, R B. Chagas' heart disease: clinical pathological correlation. **Front Biosci.**, v. 8, p. e94-109, 2003.

ROSSI, M A *et al.* Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, p. 1-12, 2010.

SAGHIR, M; ARECES, M; MAKAN, M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart). **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 20, p. 151-157, 2007.

SALLES, G *et al.* Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. **Circulation**, v. 108, n. 3, p. 305-312, 2003.

SARABANDA, A V *et al.* Ventricular tachycardia in Chagas' disease: A comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. **Int J Cardiol.**, v.102, n. 1, p. 9–19, 2005.

SARVARI, S I *et al.* Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction. **Eur Heart J**, v. 32, p. 1089-1096, 2011.

SCHMUNIS, G A; YADON, Z E. Chagas disease : A Latin American health problem becoming a world health problem. **Acta Trop** [Internet]. Elsevier B.V., v. 115, n. 1–2, p. 14–21, 2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.11.003>

SCHNELL, F *et al.* Mechanical Dispersion by strain echocardiography: a novel tool to diagnose hypertrophic cardiomyopathy in athletes. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 30, p. 251-261, 2017.

SENGUPTA, P P *et al.* Quantification of regional nonuniformity and paradoxical intramural mechanics in hypertrophic cardiomyopathy by high frame rate ultrasound myocardial strain mapping. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 18, p. 737-742, 2005.

SERRI, K *et al.* Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: Application in hypertrophic cardiomyopathy. **JAm Coll Cardiol**, v. 21, p. 1175–1181, 2006.

SHAH, A M; SOLOMON, S D. Myocardial deformation imaging: current status and future directions. **Circulation**, v. 125, p. e244-8, 2012.

SCHNELL, F *et al.* Mechanical Dispersion by Strain Echocardiography: A Novel Tool to Diagnose Hypertrophic Cardiomyopathy in Athletes. **J Am Soc Echocardiogr.**, v. 30, n 3, p. 251–61, 2017.

SILVA, R M *et al.* Predictive value of clinical and electrophysiological variables in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. **Arq Bras Cardiol.**,v. 75, p. 33-47, 2000.

SILVA, C E *et al.* Evaluation of segmentary contractility in Chagas' disease by using the integral of the myocardial velocity gradient (myocardial strain) obtained through tissue Doppler echocardiography. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 84, n. 4, p. 285-291, 2005.

SJOLI, B *et al.* The advantage of global strain compared to left ventricular ejection fraction to predict outcome after acute myocardial infarction. **Echocardiography**, v. 28, p. 556–63, 2011.

SOSA, E *et al.* Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 9, p. 229– 39, 1998.

SOSA, E; SCANAVACCA, M, D'AVILA, A. Surgery and catheter ablation for the treatment of ventricular tachycardia in Chagas' disease. **In: Tentori MC, Segura EL, Hayes DL, editors.** Arrhythmia management in Chagas' Disease. Armonk (NY), 7 Futura Publishing, p.117– 28, 2000.

STANKOVIC I *et al.* Myocardial mechanical and QTc dispersion for the detection of significant coronary artery disease. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging.**, v.16, n. 9, p. 1015–22, 2015.

STANTON, T; LEANO, R; MARWICK, T H. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. **Circ Cardiovasc Imaging**,v. 2, p. 356-64, 2009.

STERNICK, E B *et al.* Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v.17, p. 113-6, 2006.

STREETER, D D *et al.* Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. **Circ. Res.**, v. 24, p. 339-347, 1969.

TANOWITZ, H B *et al.* Developments in the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, v. 9, p. 1–17, 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26496376>

TASSI, E M *et al.* Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in chagas heart disease without ventricular dysfunction. **Arq Bras Cardiol**, v.102, p.456-64, 2014.

TÁVORA, M Z P *et al.* Characteristics and identification of sites of chagasic ventricular tachycardia by endocardial mapping. **Arq Bras Cardiol**, v. 72, p.463– 74, 1999.

TESKE, A J *et al.* Echocardiographic Quantification of Myocardial Function Using Deformation Imaging, a Guide to Image Acquisition and Analysis Using Tissue Doppler and Speckle Tracking. **Cardiovascular Ultrasound.**,v. 5, p.1-19, 2007.

TORRENT-GUASP, F. La estructura macroscópica delmiocardio ventricular. **Rev. Esp. Cardiol.**, v. 33, p. 265-287, 1980.

TURRINI, P *et al.* Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **Circulation**, v 103, p. 3075-80, 2001.

URHEIM, S *et al.* Myocardial strain by doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. **Circulation**, v.102, n. 10, p.1158-64, 2000.

VASSALLO, J A *et al.* Nonuniform recovery of excitability in the left ventricle. **Circulation**, v. 78, p. 1365–72, 1988.

VAN DER BIJL, P; DELGADO, V; BAX, J J. Noninvasive imaging markers associated with sudden cardiac death. **Trends Cardiovasc Med**, v. 26, p. 348-360, 2016.

VERMA, A *et al.* Relationship between successful ablation sites and the scar border zone defined by substrate mapping for ventricular tachycardia post-myocardial infarction. **J Cardiovasc Electrophysiol.**, v. 16, n. 5, p. 465–71, 2005.

VIOTTI, R J *et al.* Value of Echocardiography for Diagnosis and Prognosis of Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy without Heart Failure. **Heart.**,v. 90, p. 655-660, 2004.

VIOTTI, R *et al.* Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression. **Rev. Esp. Cardiol.**, v. 58, n. 9, p. 1037-1044, 2005.

VITELLI-AVELAR, D M *et al.* Chagasic patients with indeterminate clinical form of the disease have high frequencies of circulating CD3+CD16-CD56+ natural killer T cells and CD4+CD25High regulatory T lymphocytes. **Scand J Immunol.**, v. 62, n. 3, p. 297-308, 2005.

VOIGT, J U *et al.* Definitions for a common standart for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. **Eur Hert J Cardiovasc Imaging**, v. 16, p. 1-11, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Chagas disease**: control and elimination, 2010. p. 1-4.

World Health Organization. **Chagas disease** (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015a [citado 2015 Nov 13]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>

World Health Organization. **Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates.** Wkly Epidemiol Rec. 2015b;90(6):33–44.

YACOUB, S; MOCUMBI, A O; YACOUB, M H. Neglected tropical cardiomyopathies: I. Chagas disease: myocardial disease. **Heart.**, v. 94, n. 2, p. 244–8, 2008.

ZAREBA W, MOSS AJ, LE CASSIE S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 74, p. 550-3, 1994.

ZOGHDY, WA; NARULA, J. Is Mechanical Dispersion a Raven of Ventricular Arrhythmias? **J Am Coll Cardiol Img.**, v. 3, p. 330-331, 2010.



## 14 APÊNDICE E ANEXOS

## 14.1 ANEXO A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

### Associação Entre Arritmogenicidade Ventricular e Dispersão Mecânica Miocárdica na Cardiopatia Chagásica

ALDA CRISTINA ALVES DE AZEVEDO

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome:		Idade:
Endereço:		Cidade:
Mãe:		
Telefone:		
Nº Prontuário:	Data de Nasc.: ___/___/___	Sexo: ( )F ( )M

Sorologia: ( ) Positiva ( ) Negativa
Tromboembolismo: ( ) Sim ( ) Não Local:
AVC ( ) Sim Não ( ) Quando? AIT ( ) Sim Não ( ) Quando?
<p>Tratamento:</p> <p>Diuréticos: ( ) Sim ( ) Não</p> <p>Betabloqueador: ( ) Sim ( ) Não</p> <p>IECA: ( ) Sim ( ) Não</p> <p>BRA: ( ) Sim ( ) Não</p> <p>Espironolactona: ( ) Sim ( ) Não</p>

**Digitálicos:** ( ) Sim ( ) Não

**Vasodilatador:** ( ) Sim ( ) Não

**Amiodarona:** ( ) Sim ( ) Não

**Outros:**

<b>Palpitações</b>	<b>0- Ausente</b>	<b>1- Rara (&lt;1/mês)</b>	<b>3- Ocasional (1/mês-1/sem)</b>	<b>4- Frequente (&gt;1mês)</b>
<b>Síncope:</b>	<b>0- Ausente</b>	<b>1-Rara (&lt;1/mês)</b>	<b>3- Ocasional (1/mês-1/sem)</b>	<b>4- Frequente (&gt;1mês)</b>
<b>Dor torácica</b>	<b>0- Ausente</b>	<b>1- Rara (&lt;1/mês)</b>	<b>3- Ocasional (1/mês-1/sem)</b>	<b>4- Frequente (&gt;1mês)</b>
<b>Peso (Kg):</b>				
		<b>Altura (cm):</b>		<b>IMC:</b>
<b>PA:</b>		<b>FC:</b>		
<b>Ausculda cardíaca:</b>				
<b>Exames Laboratoriais:</b>				

<b>ECG:</b>			
<b>Ritmo:</b>	<b>FC:</b>	<b>PRi:</b>	<b>QRS: ( ) &lt; 120ms ( )</b>
<b>&gt;120ms</b>			
<b>Ativação atrial:</b>			
<b>Ativação ventricular:</b>			
<b>Repolarização ventricular:</b>			
<b>ESV ( ) Sim ( ) Não</b>		<b>ESSV: ( ) Sim ( ) Não</b>	
<b>Ecocardiograma Transtorácico</b>			
<b>Ved:</b>	<b>VEs:</b>	<b>SIV:</b>	<b>PP:</b>
<b>FEVE: Teichoz:</b>		<b>Simpson:</b>	
<b>VDF:</b>	<b>VSF:</b>		
<b>AE:</b>	<b>Volume AE:</b>	<b>Aorta:</b>	
<b>IM ( ) Ausente ( ) Leve ( ) Leve/moderada ( ) Moderada ( ) Importante</b>			
<b>IAo ( ) Ausente ( ) Leve ( ) Leve/moderada ( ) Moderada ( ) Importante</b>			
<b>IT ( ) Ausente ( ) Leve ( ) Leve/moderada ( ) Moderada ( ) Importante</b>			
<b>Onda E:</b>	<b>Onda A:</b>	<b>E/A:</b>	
<b>Doppler tecidual:</b>			
<b>Septal:</b>	<b>e'</b>	<b>a'</b>	
<b>Tecidual:</b>	<b>e'</b>	<b>a'</b>	
<b>Relação E/e':</b>			

**VE:**

Hipocinesia difusa: ( ) Sim ( ) Não

Alteração Segmentar: ( ) Sim ( ) Não

Parede septal: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical

Parede Lateral: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical

Parede Inferior: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical

Parede Anterior: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical

Parede Ífero-lateral: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical

Parede ântero-septal: ( ) basal ( ) médio ( ) Apical

Aneurisma: ( ) Sim ( ) Não Trombo: ( ) Sim ( ) Não

**VD:**

Diâmetro: ( ) Normal ( ) Aumentado

Hipocontratilidade: ( ) Sim ( ) Não

**Strain global:**

**Septal: Basal**

**Médio:**

**Apical:**

**Lateral: Basal**

**Médio:**

**Apical:**

**Inferior: Basal**

**Médio:**

**Apical:**

**Anterior: Basal**

**Médio:**

**Apical:**

**Ífero-lateral: Basal**

**Médio:**

**Apical:**

**Septo anterior: Basal**

**Médio:**

**Apical:**

**Dispersão Mecânica:**

**Outros:**

**Holter 1**

**Resumo estatístico**

<b>Totais</b>	<b>Frequência Cardíaca</b>
<b>Duração: (h)</b>	<b>Min.:</b>
<b>Nº total de QRS's</b>	<b>Média:</b>
<b>Ectópicos Ventriculares:</b>	<b>Máx.:</b>
<b>Ectópicos Supraventriculares:</b>	<b>FC &gt;= 120bpm</b>
<b>Artefatos</b>	<b>FC &lt;= 50 bpm</b>

<b>Arritmias Ventriculares</b>	<b>Pausas</b>
<p><b>Isoladas, das quais</b></p> <p><b>Em episódios de</b></p> <p><b>Bigeminismo</b></p> <p><b>Episódios em Pares</b></p> <p><b>Taquicardias</b></p>	<p><b>Pausas (&gt;= 2,0s)</b></p>

<b>Arritmias Supraventriculares</b>	<b>Depressão do ST</b>
<b>Isoladas</b>	<b>C1: episódios</b>
<b>Pareadas</b>	<b>C2: episódios</b>
<b>Taquicardias</b>	<b>C3: episódios</b>

<b>Elevação do ST</b>	
<b>C1:</b>	<b>episódios</b>
<b>C2:</b>	<b>episódios</b>
<b>C3:</b>	<b>episódios</b>

## Holter 2

### Resumo estatístico

<b>Totais</b>	<b>Frequência Cardíaca</b>
<b>Duração: (h)</b>	<b>Min.:</b>
<b>Nº total de QRS's</b>	<b>Média:</b>
<b>Ectópicos Ventriculares:</b>	<b>Máx.:</b>
<b>Ectópicos Supraventriculares:</b>	<b>FC &gt;= 120bpm</b>
<b>Artefatos</b>	<b>FC &lt;= 50 bpm</b>

<b>Arritmias Ventriculares</b>	<b>Pausas</b>
<p><b>Isoladas, das quais</b></p> <p><b>Em episódios de</b></p> <p><b>Bigeminismo</b></p> <p><b>Episódios em Pares</b></p> <p><b>Taquicardias</b></p>	<b>Pausas (&gt;= 2,0s)</b>

<b>Arritmias Supraventriculares</b>	<b>Depressão do ST</b>
<b>Isoladas</b>	<b>C1: episódios</b>
<b>Pareadas</b>	<b>C2: episódios</b>
<b>Taquicardias</b>	<b>C3: episódios</b>

<b>Elevação do ST</b>
<b>C1: episódios</b>
<b>C2: episódios</b>
<b>C3: episódios</b>

## 14.2 ANEXO B – PARECER COMITÊ DE ÉTICA UFMG

CENTRO DE PESQUISAS  
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** FATORES DETERMINANTES DE PROGNÓSTICO E MORBIDADE NA  
CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA - FASE II

**Pesquisador:** Manoel Otávio da Costa Rocha

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 48354315.8.3001.5091

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal de Minas Gerais

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.498.183

**Apresentação do Projeto:**

A doença de Chagas é considerada uma doença tropical negligenciada. Decorridos cem anos de seu descobrimento, persiste ainda como um dos principais problemas de saúde pública na América Latina, estando intimamente associada ao subdesenvolvimento social e econômico. Estima-se que sete a oito milhões de pessoas estejam infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* (WHO,2013).Dentre as pessoas infectadas, cerca de 30% apresentam alguma manifestação clínica de acometimento cardíaco(MADY et al.,1994;ROCHA et al.2009;RIBEIRO et al.,2012. Regionalmente,a doença constitui a maior causa de incapacidade em adultos jovens.

Apesar de esforços para combater a transmissão vetorial e sanguínea em países endêmicos, a globalização tem levado a doença de Chagas a se tornar um problema de saúde em países que não estão preparados para diagnosticá-la ou tratá-la (SCHMUNIS & YADON,2010).

A cardiopatia crônica constitui a manifestação clínica mais importante da doença de Chagas, sendo o elemento determinante da incapacidade laborativa e do prognóstico de seus portadores. Sua importância médico-social é salientada pelo fato de acometer indivíduos em etapas produtivas de suas vidas, além de cursar com pior prognóstico, quando

comparadas com cardiopatias de outras etiologias(BESTETTI; MUCILLO,1997;FREITAS et al., 2005). Os mecanismos intrínsecos e peculiares a cada paciente que determinam seu padrão evolutivo

**Endereço:** Avenida Augusto de Lima, 1715

**Bairro:** Barro Preto

**CEP:** 30.190-002

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3349-7825

**Fax:** (31)3349-7825

**E-mail:** cepsh-cpqr@cpqrr.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS  
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/**



Continuação do Parecer: 1.488.183

ainda não foram completamente desvendados. A cardiopatia chagásica crônica tem como substrato morfológico fundamental uma inflamação progressiva e fibrosante do miocárdio (BOGLIOLO, 1976). Este projeto é constituído por dois subprojetos interdisciplinares.

O primeiro subprojeto tem como objetivos verificar se existe estabilidade na expressão da resposta imune observada em pacientes com doença de Chagas, se a expressão desta resposta se associa com a morbidade cardíaca e qual o comportamento da IL-17 em pacientes com formas clínicas polares da doença. O segundo subprojeto visa verificar se a frequência de arritmia ventricular e de choques desencadeados pelo CDI associa-se com deterioração da função ventricular, em pacientes com CDNI de etiologia chagásica e não chagásica, e se essas ocorrências podem ser previstas pela ressonância magnética e dosagens de citocinas e marcadores do metabolismo colágeno, antes da implantação do CDI.

Constatando-se haver estabilidade, individual ou coletiva, no padrão da resposta imune, obter-se-ia fundamentação para que se pudesse definir este padrão por meio da dosagem de citocinas e quimiocinas em uma ou poucas amostras de sangue periférico. Uma vez comprovada a associação entre o padrão de resposta imune e o grau de morbidade cardíaca, poder-se-ia determinar, precocemente, o risco evolutivo, além de bases teóricas para o melhor controle do processo de alteração da matriz extracelular e da remodelagem cardíaca observadas na cardiomiopatia chagásica.

É possível, ainda, que o maior grau de arritmogenicidade e de deterioração da função ventricular possa ser previsto pela dosagem de biomarcadores do metabolismo colágeno, pelo padrão de imagem à ressonância magnética, cintilografia de perfusão e inervação miocárdica, obtidos previamente ao implante do CDI. Os resultados destes estudos podem contribuir para o melhor conhecimento do papel da resposta imune na patogênese da cardiopatia chagásica, especialmente no que se refere à evolução clínica, remodelagem cardíaca e arritmogenicidade, assim como para o refinamento da estratificação de risco dos pacientes candidatos a implante de CDI e adoção de medidas terapêuticas visando à otimização do emprego desta importante, mas dispendiosa e complexa, forma de terapia.

Os mecanismos patogênicos envolvidos no desenvolvimento das formas clínicas da doença são ainda pouco compreendidos, sendo que a forma de expressão da resposta imunológica, resultante da interação parasito-hospedeiro, exerce papel fundamental neste contexto.

O cálculo amostral foi realizado utilizando-se o software G Power, versão 3.1.0, considerando-se erro alfa de 0,05 e poder estatístico de 95%. A população deste estudo será composta por 390

**Endereço:** Avenida Augusto de Lima, 1715  
**Bairro:** Barro Preto **CEP:** 30.190-002  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3349-7825 **Fax:** (31)3349-7825 **E-mail:** cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS  
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/**



Continuação do Parecer: 1.488.183

pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do CTR-DIP e 80 pacientes do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG.

Essa população é dividida da seguinte forma:

- 100 pacientes com FCI,
- 250 com cardiomiopatia dilatada chagásica (CCC5),
- 80 com cardiomiopatia dilatada idiopática(CMI),
- 40 indivíduos saudáveis, controles.

Desta população será utilizada uma amostra aleatória estratificada de 182 pacientes com margem de erro de  $\pm 6,1\%$ . As análises estatísticas e os gráficos serão realizados utilizando-se o pacote estatístico do software R 2.15.0.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Verificar a possível associação entre a expressão fenotípica da resposta imunológica e o grau de morbidade em pacientes com formas polares crônicas da doença de Chagas ou cardiomiopatia dilatada idiopática. Verificar o impacto da terapia antiarrítmica administradas pelo CDI no desempenho sistólico do ventrículo esquerdo em pacientes com cardiomiopatias chagásica e não chagásica.

**Objetivo Secundário:**

Verificar a possível associação entre o perfil da resposta imune, expressa pelos níveis relativos de produção de citocinas e quimiocinas plasmáticas, e os seguintes aspectos:

- a morbidade cardíaca, caracterizada pelas formas polares: FCI e CCC5;
- o grau de comprometimento cardíaco, caracterizado pelas variáveis ecocardiográficas: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (VED); relação E/e' e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE);
- o grau de comprometimento cardíaco, caracterizado pelo número de extrasístoles ventriculares em 24 horas à eletrocardiografia dinâmica;
- o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada chagásica ou idiopática. Verificar a ocorrência de estabilidade ou variabilidade no nível de produção de citocinas e quimiocinas plasmáticas e sua possível associação com a progressão clínica em pacientes chagásicos com FCI e CCC5 e

**Endereço:** Avenida Augusto de Lima, 1715

**Bairro:** Barro Preto

**CEP:** 30.190-002

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3349-7825

**Fax:** (31)3349-7825

**E-mail:** cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS  
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/**



Continuação do Parecer: 1.488.183

indivíduos controles, saudáveis.

Correlacionar a produção ex vivo de IL-13/IL-13R 1/IL-13R alfa2 em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) com fibrose em pacientes com diferentes formas de DC.

Avaliar a associação entre o número de terapias administradas pelo CDI e níveis séricos de biomarcadores de disfunção ventricular.

Avaliar a associação entre a frequência de estimulação ventricular e de arritmias ventriculares e a evolução do desempenho ventricular.

Avaliar o impacto das terapias apropriadas e inapropriadas na evolução clínica e no desempenho ventricular.

Avaliar a associação entre o número de terapias administradas pelo CDI e a expressão da resposta imune, estimada pela medida dos níveis séricos de citocinas inflamatórias e moduladoras.

Avaliar a associação entre o número de terapias administradas pelo CDI e níveis séricos de marcadores de atividade fibrogênica.

Avaliar associação entre o número de terapias administradas pelo CDI e a capacidade funcional estimada pelo TC6'.

Avaliar a qualidade de vida pelos questionários genérico (SF-36) e específico (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire).

Verificar a possível correlação entre a arritmogenicidade cardíaca e o padrão perfusional miocárdico e denervação simpática, estimados respectivamente pela cintilografia de perfusão miocárdica estrese/repouso com sestamibi-Tc99m e cintilografia com

Metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123 (MIBG-I123) em pacientes portadores da DC. d

Verificar a possível associação entre número global e complexidade das extrassístoles ventriculares observadas ao Holter de 24h com: - Fração de Ejeção do VE, o diâmetro diastólico, relação E/e' com - Presença de alterações segmentares e aneurisma apical a ecocardiografia - Presença e grau de alterações perfusionais a cintilografia miocárdica - Presença e grau do realce tardio no miocárdio à RNM - Dosagem de Peptídeo C terminal.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Serão realizados avaliação cardíaca por ressonância magnética, antes do implante do CDI, o que pode ocasionar desconforto em pessoas que não se sentem bem em ambientes fechados ou devido à punção de veia do braço e injeção de produto chamado gadolínio, necessária para

**Endereço:** Avenida Augusto de Lima, 1715

**Bairro:** Barro Preto

**CEP:** 30.190-002

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3349-7825

**Fax:** (31)3349-7825

**E-mail:** cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS  
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/**



Continuação do Parecer: 1.488.183

realização do exame. Este procedimento não oferece maior risco à saúde dos pacientes e não oferece risco de radiação. O exame de cintilografia para pesquisa de inervação cardíaca com 123-Iodo-metaiodobenzilguanidina e a cintilografia de perfusão miocárdica estresse/repouso serão realizados no setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas do HC-UFMG por equipe de enfermagem e por Médicos Nucleares. Requer a administração de material radioativo por via venosa (não é contraste) e não tem efeitos colaterais e, em seguida, da aquisição de imagens em equipamento denominado gama-câmara. Este equipamento é aberto, não causando sensação de falta de ar. É possível permanecer com o seu acompanhante na sala de exame. A radiação que o paciente recebe ao se submeter a este estudo é aproximadamente a mesma recebida quando realiza um estudo radiológico contrastado (ex: urografia excretora). A introdução da agulha poderá causar uma discreta dor no local, podendo ou não formar um pequeno hematoma (inchaço e vermelhidão local).

Poderá ocorrer elevação da sua pressão arterial, para sua segurança a pressão arterial será mensurada (medida) antes e após a injeção do material e este será infundido lentamente conforme definido na literatura.

Todo procedimento será acompanhado por um médico. As medidas a serem tomadas para controle de seu tratamento serão as habituais incluindo a realização de exame laboratoriais periódicos para o que serão feitas punções de veia do braço por pessoa treinada para isso. As vezes o paciente poderá sentir um pouco de dor no local da punção ou apresentar um pequeno hematoma local, de desaparecimento espontâneo.

**Benefícios:**

Os resultados destes estudos podem contribuir para o melhor conhecimento do papel da resposta imune na patogênese da cardiopatia chagásica, especialmente no que se refere à evolução clínica, remodelagem cardíaca e arritmogenicidade, assim como para o refinamento da estratificação de risco dos pacientes candidatos a implante de CDI e adoção de medidas terapêuticas visando à otimização do emprego desta importante, mas dispendiosa e complexa, forma de terapia.

Os pacientes chagásicos serão recrutados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP Orestes Diniz) do HC da Faculdade de Medicina da UFMG pelo seu coordenador, Manoel Otávio da Costa Rocha. Os pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática serão recrutados no Serviço de Cardiologia de Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG por dois outros integrantes deste subprojeto (MCPN e FAB). Para fins de definição do grau de comprometimento cardíaco dos pacientes chagásicos, adotar-se-á classificação habitual no Ambulatório de Referência em

**Endereço:** Avenida Augusto de Lima, 1715  
**Bairro:** Barro Preto **CEP:** 30.190-002  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3349-7825 **Fax:** (31)3349-7825 **E-mail:** cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS  
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/**



Continuação do Parecer: 1.488.183

Doenças de Chagas (ROCHA et al.,2003; 2007).

O sangue dos pacientes será coletado em tubo vacutainer estéril contendo heparina.

**Critério de Inclusão:**

Foram incluídos os pacientes ambulatoriais e internados, com indicação de CDI para profilaxia secundária, com implante autorizado pela comissão de alta complexidade do SUS segundo a Portaria do MS nº 152, de 08/03/2007(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Outros critérios foram: idade maior que 18 anos; sorologia positiva para doença de Chagas (grupo1) por dois métodos diferentes (Elisa,imunofluorescência indireta ou hemaglutinação indireta); sorologia negativa para doença de Chagas(grupo 2) pelo método de Elisa ou imunofluorescência indireta; terapia farmacológica otimizada para insuficiência cardíaca e arritmia ventricular.

**Critério de Exclusão:**

- 1) impossibilidade ou indisponibilidade para a realização dos exames propostos;
- 2) hipertensão arterial sistêmica, definida operacionalmente como pressão arterial medida durante o exame físico (duas medidas) maior que 140/90 mmHg;
- 3) história compatível com doença arterial coronariana, conforme anamnese dirigida;
- 4) episódio prévio sugestivo de doença reumática aguda;
- 5) diabetes mellitus ou tolerância reduzida à glicose,conforme anamnese, dosagem de glicemia em jejum e, se necessário, prova de tolerância oral à glicose ;
- 6) disfunção tireoidiana, manifestada por níveis anormais de hormônio estimulante da tireóide (TSH) e da tiroxina (T4) livre, associados ou não a quadro clínico sugestivo de hiper ou hipotireoidismo;
- 7) insuficiência renal, definida pelo aumento dos níveis de creatinina e uréia plasmáticas, associadas ou não às manifestações clássicas de uremia;
- 8) doença pulmonar obstrutiva crônica, conforme presença de história, exame físico, ECG e alterações radiológicas sugestivas;
- 9) distúrbios hidroeletrólitos, especificamente, níveis séricos anormais de potássio e sódio;
- 10) anemia significativa, definida arbitrariamente como hemoglobina menor que 10 g/dL; 11) alcoolismo, definido como consumo médio semanal acima de 420 g de etanol - média diária acima de 60 g de etanol ;
- 12) qualquer outra doença cardiológica ou sistêmica significativa, crônica ou aguda, que possa interferir nos resultados das provas específicas;

**Endereço:** Avenida Augusto de Lima, 1715

**Bairro:** Barro Preto

**CEP:** 30.190-002

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3349-7825

**Fax:** (31)3349-7825

**E-mail:** cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS  
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/**



Continuação do Parecer: 1.488.183

13) gravidez, definida por critérios laboratoriais.

A partir dos critérios expostos, serão selecionados os pacientes chagásicos e não chagásicos que constituirão as amostras utilizadas nos diversos estudos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os estudos que integram este projeto constituem parte de linha de pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da UFMG, coordenada pelo professor Manoel Otávio da Costa Rocha. Todos os sujeitos da pesquisa serão atendidos no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas no Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias, convênio SUS/UFMG, sob responsabilidade do proponente, e no Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG, sob responsabilidade de integrantes do projeto. As investigações propostas são de natureza multidisciplinar, envolvendo diversos grupos e instituições de pesquisa com grande experiência no estudo da doença de Chagas.

Dois componentes principais estruturam o projeto: a) determinantes clínicos e morfofuncionais cardíacos da evolução e do prognóstico da cardiopatia chagásica crônica e b) determinantes imunopatológicos. Os pesquisadores participantes vêm trabalhando de maneira integrada e produtiva, com publicação de dezenas de artigos relacionados aos temas deste projeto.

A produção científica do grupo vem se realizando de forma regular e crescente com publicação em revistas de elevado impacto. Diversos alunos de iniciação científica, mestrandos e doutorandos vêm sendo formados dentro da linha de pesquisa, que vem também contribuindo, significativamente, para renovação dos quadros docentes e de pesquisadores em Minas Gerais e no Brasil.

Nos últimos anos consolidaram-se as rotinas e protocolos adotados em ambos os serviços, incrementaram-se os projetos de pesquisa, e aperfeiçoaram-se os bancos de dados. Destaque especial tem sido dado a pacientes que necessitam de transplante cardíaco, anticoagulação e uso de dispositivos como marca-passo artificial e cardiodesfibrilador, assim como a estudos longitudinais para estabelecimento de fatores de risco e prognóstico para eventos diversos. A segunda fase deste projeto engloba parte significativa dessas novas contribuições, em fase de implementação ou consolidação.

A expectativa é que o conjunto destes estudos permita dar continuidade a essa linha de pesquisa, visando esclarecer aspectos importantes dos fatores e mecanismos determinantes da morbidade e prognóstico da cardiopatia chagásica crônica. A definição de marcadores não invasivos para pior

<b>Endereço:</b> Avenida Augusto de Lima, 1715			
<b>Bairro:</b> Barro Preto			<b>CEP:</b> 30.190-002
<b>UF:</b> MG	<b>Município:</b> BELO HORIZONTE		
<b>Telefone:</b> (31)3349-7825	<b>Fax:</b> (31)3349-7825	<b>E-mail:</b> cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br	

**CENTRO DE PESQUISAS  
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/**



Continuação do Parecer: 1.488.183

prognóstico poderá possibilitar a identificação de subgrupos de pacientes que mereçam atenção médica especial, adotando-se condutas médico-trabalhistas e terapêuticas específicas, visando prevenir ou retardar a evolução clínica desfavorável desses pacientes.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O autor do projeto apresenta 3 TCLE, a saber:

- 1 - "Avaliação de pacientes com doença de chagas através da ressonância magnética cardíaca".
- 2 - Participação no estudo chamado "Comportamento evolutivo da arritmogenicidade e do desempenho ventricular esquerdo em pacientes com cardiomiopatias chagásica e não chagásica submetidos a tratamento com cardioversor-desfibrilador implantável".
- 3 - Participação no estudo chamado: "AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO E INERVAÇÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA".

**Recomendações:**

Sem Recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto encontra-se bem estruturado e envolve instituições e pesquisadores com experiência no objeto da pesquisa, que poderá trazer benefícios para os portadores da cardiopatia chagásica em nosso meio.

Não apresenta pendências ou inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Colocado em discussão o parecer do relator, o Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ Minas, decidiu acompanhar o parecer de aprovação da Universidade Federal de Minas Gerais, como Instituição Co-participante.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_402545.pdf	10/01/2016 23:31:51		Aceito
Declaração de	Documento3.pdf	10/01/2016	Manoel Otávio da	Aceito

**Endereço:** Avenida Augusto de Lima, 1715

**Bairro:** Barro Preto

**CEP:** 30.190-002

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3349-7825

**Fax:** (31)3349-7825

**E-mail:** cepsh-cpqr@cpqrr.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS  
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/**



Continuação do Parecer: 1.488.183

Instituição e Infraestrutura	Documento3.pdf	23:29:27	Costa Rocha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Documento2.pdf	10/01/2016 23:28:50	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Outros	Documento1.pdf	10/01/2016 23:26:49	Manoel Otávio da Costa Rocha	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_402545.pdf	12/08/2015 15:44:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RM 12082015.doc	12/08/2015 15:39:32		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Cintilografia 12082015.doc	12/08/2015 15:38:55		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE projeto Produtividade 12082015.doc	12/08/2015 15:38:16		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_402545.pdf	06/07/2015 17:02:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.CNPq.2013.Final.doc	06/07/2015 17:01:51		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.jpg	06/07/2015 16:52:35		Aceito
Outros	Aprovação Dep Clínica Médica Proj. Chagas.pdf	06/05/2015 14:52:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Subprojeto 1.pdf	24/03/2015 15:21:45		Aceito
Parecer Anterior	Comitê de Ética em Pesquisa _ UFMG Subprojeto 1.pdf	24/03/2015 15:02:13		Aceito
Outros	Parecer Projeto Chagas .jpg	23/03/2015 16:01:43		Aceito
Parecer Anterior	Aprovação COEP Subprojeto 1.doc	23/03/2015 15:57:30		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Avenida Augusto de Lima, 1715

**Bairro:** Barro Preto

**CEP:** 30.190-002

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3349-7825

**Fax:** (31)3349-7825

**E-mail:** cepsh-cpqr@cpqrr.fiocruz.br

CENTRO DE PESQUISAS  
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/



Continuação do Parecer: 1.488.183

BELO HORIZONTE, 13 de Abril de 2016

---

**Assinado por:**  
**Naftale Katz**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida Augusto de Lima, 1715  
**Bairro:** Barro Preto **CEP:** 30.190-002  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3349-7825 **Fax:** (31)3349-7825 **E-mail:** cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

### 14.3 APÊNDICE A - Termo de consentimento para participar de estudo de pesquisa clínica: indivíduos chagásicos.

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O sr.(a) está sendo convidado(a) a participar em uma pesquisa **“Associação Entre Arritmogênese Ventricular e Dispersão Mecânica Miocárdica na Cardiopatia Chagásica”**. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Ainda que, por força de sua natureza, este documento contenha expressões pouco comuns para pessoas não ligadas a área médica, é fundamental que o senhor ou a senhora sintam-se esclarecidos quanto aos riscos, benefícios e desconfortos dos procedimentos, e mediante as informações que lhe forem prestadas, possa optar livremente pela realização ou não desses procedimentos. É de extrema importância, portanto, que ao ler este documento, todas as dúvidas fiquem devidamente esclarecidas.

### OBJETIVO DA PESQUISA

A finalidade deste estudo é avaliar se o eletrocardiograma, holter e o ecocardiograma estão associados a ocorrência de arritmias ventriculares malignas em pacientes portadores de doença de Chagas. Poderão participar deste estudo pessoas com o diagnóstico de doença de Chagas e que apresentam miocardiopatia dilatada chagásica e com arritmias ventriculares complexas.

Você será entrevistado sobre a sua doença e examinado por um médico do ambulatório no Centro de Referência em Doença de Chagas da UFMG no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias. A entrevista médica e o exame clínico serão registrados em uma ficha para posterior estudo. O sr. (a) então, será submetido à realização dos demais exames complementares que incluem: eletrocardiograma, ecocardiograma e Holter de 24 h. É importante ressaltar que muitos desses exames fazem parte

do acompanhamento habitual do paciente com cardiopatia chagásica e, provavelmente, sr (a) já está familiarizado com esses procedimentos.

O curso clínico da doença de Chagas é extremamente variável e, apesar de muitos indivíduos permanecerem assintomáticos por longos períodos, aproximadamente um terço dos pacientes infectados desenvolvem forma cardíaca grave. Neste estudo procuramos identificar novos fatores associados a um curso desfavorável na doença de Chagas, que poderão ajudar na elaboração de novas estratégias para o acompanhamento e tratamento dos pacientes.

### DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS

Os procedimentos propostos são tipicamente não invasivos e apresentam risco mínimo. Você poderá sentir dor no local da picada da agulha (para a coleta de sangue). Poderá ocasionalmente surgir hematoma no local da punção. Poderá ocorrer também, vermelhidão na pele após retirada dos eletrodos colocados no tórax. Você não receberá nenhum benefício direto com este estudo, mas os resultados poderão ajudar no melhor entendimento sobre o risco de morte súbita em pacientes como você.

### FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA

Após a realização dos exames não haverá a necessidade de segmento especial ou complementar. O sr. (a) continuará a ser acompanhado de maneira habitual no Ambulatório de Doença de Chagas.

### GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO

O sr. (a) será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Se o sr. (a) concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador, seu médico, a equipe do estudo, o Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a seus dados para verificar as informações do estudo. O sr. (a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Sua participação no estudo é voluntária. O sr. (a) pode escolher não fazer parte do

estudo, ou pode desistir a qualquer momento. O sr. (a) não perderá qualquer benefício ao qual o sr. (a) tem direito. O sr. (a) não será proibido de participar de novos estudos.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos (ou até 10 (dez) anos) na Faculdade de Medicina da UFMG e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE:

Eu,

\_\_\_\_\_,  
portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “**Associação Entre Arritmogênese Ventricular e Dispersão Mecânica Miocárdica na Cardiopatia Chagásica**”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. O(a) professor(a) orientador(a) Manoel Otávio da Costa Rocha certifica-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Para perguntas ou problemas referentes ao estudo poderá procurar o pesquisador no endereço Alameda Vereador Álvaro Celso, 241, Santa Efigênia, Belo Horizonte, telefone: (31) 3277-1198. Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo chame o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFMG, no telefone (31) 3409-4592 ou no endereço

Avenida Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º Andar – Sala 2005  
– Campus Pampulha – Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

---

\_\_\_\_ Nome completo do participante

Data

---

Assinatura do participante

---

Assinatura do pesquisador (mestrando)

Data

#### 14.4 Apêndice B - Proposta de artigo completo a ser submetido a periódico para publicação

### Associação entre dispersão mecânica miocárdica e arritmogenicidade ventricular na cardiomiopatia chagásica.

#### Resumo

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é uma das mais arritmogênicas das cardiopatias conhecidas, podendo dar origem a arritmias complexas, sendo, também, considerada como uma das mais fibrosantes dentre as miocardites conhecidas. Dentre os prováveis fatores patogênicos das arritmias na CCC encontram-se a fibrose miocárdica e os circuitos de reentrada. O *strain* ecocardiográfico, pela técnica do *speckle tracking*, permite uma análise mais precisa da função miocárdica. A dispersão mecânica (DM) miocárdica pelo *strain* é uma medida sensível da heterogeneidade da contração ventricular e, em estudos recentes, têm-se evidenciado que ela prediz arritmias ventriculares em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática e após infarto do miocárdio. Existem poucos estudos na literatura relacionando a DM e a fibrose miocárdica e a DM ainda é pouco estudada em pacientes com cardiomiopatia chagásica (CMC). Assim, o objetivo deste trabalho foi verificar se existe associação entre a dispersão mecânica miocárdica e a arritmogenicidade ventricular na CMC.

**Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, que incluiu 77 pacientes com CMC. O *strain* longitudinal global (SLG) e a DM foram avaliados pelo ecocardiograma, derivado da técnica do *speckle tracking*. A DM foi calculada do início da onda Q/R do eletrocardiograma (ECG) até o pico do *strain* longitudinal nos 16 segmentos do ventrículo esquerdo. A frequência e complexidade da extrasístolia ventricular (ESV) foi avaliada pela eletrocardiografia dinâmica.

**Resultados:** A densidade e complexidade das ESV e TVNS aumentam conforme aumenta a DM. Na regressão logística, a DM foi a única variável associada com a presença de ESV em pares e bigeminismo. Na análise univariada, tanto a DM quanto o SLG associaram-se com a presença de TVNS

(ambos,  $p < 0,01$ ), sendo que a DM se associou independentemente com TVNS (OR 1,04; IC 95%: 1,004 – 1,201,  $p = 0,031$ ). **Conclusão:** Na cardiomiopatia chagásica, a DM associa-se com maior densidade e complexidade da extrasístolia ventricular, incluindo TVNS.

Palavras chaves: Doença de Chagas. Cardiomiopatia chagásica crônica. Arritmia. Dispersão mecânica miocárdica. *Strain* bidimensional.

### **Abstract**

#### **Association between mechanical dispersion myocardial and ventricular arrhythmogenicity in chagasic cardiomyopathy.**

**BACKGROUND:** Chronic chagasic cardiopathy (CCC) is one of the most arrhythmogenic of known heart diseases, which can lead to complex arrhythmias and is also considered one of the most fibrosing among the known myocarditis. Among the probable pathogenetic factors of arrhythmias in CCC are myocardial fibrosis and reentry circuits. Echocardiographic strain, by speckle tracking, allows a more accurate analysis of myocardial function. Mechanical dispersion (MD) by strain is a sensitive measure of the heterogeneity of ventricular contraction and, in recent studies, it has been shown that it predicts ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and after myocardial infarction. There are few studies in the literature relating to MD and myocardial fibrosis and MD is still poorly studied in patients with Chagas cardiomyopathy (CMC). Thus, the objective of this study was to verify if there is an association between myocardial mechanical dispersion and ventricular arrhythmogenicity in CMC. **METHODS:** This is a cross-sectional study involving 77 patients with CMC. global longitudinal strain (GLS) and MD were evaluated by the echocardiogram, derived from the speckle tracking technique. The DM myocardial was measured, defined as the standard deviation of the time intervals start Q / R wave on eletrocardiogram to peak negative strain in 16 segments. The frequency and

complexity of ventricular extrasystoles (VAS) were evaluated by dynamic electrocardiography.

**RESULTS:** The density and complexity of ESV and the presence of NSVTs increase as MD increases. In logistic regression, MD was the only variable associated with the presence of ESV in pairs and bigeminism. In the univariate analysis, both MD and GLS were associated with the presence of NSVT (both,  $p < 0.01$ ), and MD was independently associated with NSVT (OR 1.04, 95% CI: 1.004 - 1.201,  $p = 0.031$ ).

**CONCLUSION:** In Chagas' cardiomyopathy, MD is associated with a higher density and complexity of ventricular extrasystoles, including NSVT.

**Keywords:** Chagas disease. Chronic Chagas cardiomyopathy. Arrhythmia. Mechanical myocardial dispersion. Two-dimensional strain.

A doença de chagas constitui importante problema de saúde pública na América Latina, afetando cerca de oito milhões de pessoas <sup>1,2</sup>, acarretando, ainda, hoje, importante impacto médico-social. Seu curso clínico-evolutivo é bastante variável, podendo muitos pacientes permanecer assintomáticos por longos períodos. Contudo, cerca de 20 a 30% dos pacientes infectados desenvolvem a forma cardíaca, que manifesta-se pela presença de distúrbios da condução de diversos tipos, insuficiência cardíaca, arritmias, tromboembolismo e morte súbita, sendo esta a principal causa de morte nesta forma da doença <sup>3,4,5</sup>.

A cardiomiopatia chagásica é a mais importante manifestação da doença de Chagas <sup>4,6</sup>. É caracterizada pela presença de dilatação da cavidade ventricular, associada à disfunção sistólica. Apresenta algumas peculiaridades importantes que a distinguem das cardiomiopatias de outras etiologias <sup>7</sup>. Dentre elas, ressaltam-se a alta e complexa arritmogenicidade, elevada frequência de morte súbita; pior prognóstico, seu caráter inflamatório e fibrosante contínuo e a desnervação do sistema nervoso autônomo intrínseco do coração <sup>8,9,10,11,12</sup>.

O mecanismo da arritmia ventricular nesta condição relaciona-se com a miocardite inflamatória <sup>3,13,14,15,16</sup> que cria o substrato para arritmogenicidade <sup>13,17,18</sup>. Estudos prévios mostraram que a fibrose está presente nos pacientes com cardiomiopatia chagásica e que a extensão da fibrose na ressonância magnética miocárdica se correlaciona com o risco para arritmias <sup>19</sup>. Além desse substrato fibrótico, a dispersão elétrica é causada por áreas de condução lenta, levando à instabilidade elétrica <sup>20, 21</sup>. A fibrose miocárdica e as áreas de condução lenta resultam em alterações mecânicas, tanto na duração, quanto na função. Desta forma, as diferenças regionais nas propriedades elétricas podem causar heterogeneidade da contração miocárdica, condição esta reconhecida como dispersão mecânica <sup>22, 23</sup>.

O *strain* bidimensional é uma excelente ferramenta para avaliar a função ventricular global e segmentar <sup>24</sup>. A DM miocárdica pelo *strain* é uma medida sensível da heterogeneidade da contração ventricular e, em estudos recentes, têm-se evidenciado que ela prediz arritmias ventriculares em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática <sup>25</sup> e após infarto do miocárdio <sup>23</sup>. Existem poucos estudos na literatura relacionando a dispersão mecânica e a fibrose miocárdica <sup>26</sup> e o método ainda é pouco estudado em pacientes com cardiomiopatia chagásica <sup>27</sup>, a despeito de sua elevada arritmogenicidade.

Neste estudo, assumimos a hipótese de que quanto maior a dispersão mecânica maior seria a arritmogenicidade na CMC. Assim, nosso objetivo é verificar se a DM miocárdica se associa com a densidade e complexidade da arritmia ventricular nessa doença.

## **Métodos**

Neste estudo transversal, foram incluídos pacientes com CMC selecionados no Centro de Referência e Treinamento para Tratamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de março de 2016 a agosto de 2017. Não foi realizada comparação

entre grupos. Estudou-se a correlação entre a dispersão mecânica, variáveis ecocardiográficas (FEVE; VEd, VEs, relação E/e' e SLG) e a frequência e complexidade das extrassístoles ventriculares, que foram gravadas na eletrocardiografia dinâmica. Depois dividimos em quartis, conforme o valor da dispersão mecânica e realizou-se análise de correlação com variáveis ecocardiográficas e variáveis de arritmogenicidade.

Os critérios de inclusão do estudo foram os pacientes serem maiores que 18 anos, sorologia positiva para *Trypanosoma cruzi* em pelo menos duas das três técnicas diferentes disponíveis (reação indireta de imunofluorescência, hemaglutinação indireta e ensaio de imunoabsorção enzimática (Elisa), serem portadores de cardiomiopatia chagásica crônica, definida pela presença de diâmetro diastólico do VE (VEd) aumentado (VEd > 58 mm em homens e VEd > 52 mm em mulheres <sup>28</sup>) e FEVE deprimida (FEVE < 52% em homens e < 54 para mulheres <sup>28</sup>). Os critérios de exclusão foram a recusa em assinar termo de consentimento, fazer uso de CDI ou marcapasso, apresentar fibrilação ou *flutter* atrial, bloqueio de ramo esquerdo e presença de doenças sistêmicas como hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, doenças reumáticas, diabetes mellitus ou intolerância à glicose, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, distúrbios hidroeletrólíticos ou anemia significativa.

Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico, eletrocardiograma, ecocardiografia convencional e pela técnica do *speckle tracking* e dois eletrocardiograma dinâmico de 24 h. Todos os participantes assinaram termo de consentimento. O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 48354315.8.3001.5091).

### **Avaliação Eletrocardiográfica**

O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado em eletrocardiógrafo marca *Hewlett Packard*, modelo 1504, para selecionar

pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE), fibrilação e *flutter* atrial que foram excluídos do estudo <sup>29</sup>.

### **Eletrocardiografia Dinâmica (Sistema Holter)**

A monitorização eletrocardiográfica de 24h foi realizada utilizando um sistema de gravação portátil de três canais (*Dynamis, Cardios*, São Paulo, Brazil). Os pacientes foram estimulados a desenvolverem suas atividades normais durante o período de gravação. As gravações foram analisadas no sistema *Burdick/DMI Hospital Holter System* (Spacelabs Burdick Deerfield, WI, USA) por técnica semiautomática e cardiologista experiente do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG, que realizou a codificação dos batimentos ectópicos e a exclusão de artefatos, gerando relatório consubstanciado. Foram realizados dois exames em cada paciente, devido à grande variabilidade da arritmia que existe na CCC em 24h <sup>30</sup>, e a média do número total de extrassístoles número de pares e número de episódios de taquicardia ventricular não sustentada.

### **Estudo Ecocardiográfico**

O estudo ecocardiográfico foi realizado usando os sistemas Vivid Q e S6 (sistema GE Vingmed Ultrassound AS) e um *software* disponível comercialmente (EchoPAC; GE Healthcare, Milwaukee, WI). A FEVE foi avaliada usando o método biplano de *Simpson* <sup>28</sup>.

Através da ecocardiografia pelo *speckle-tracking*, obteve-se o *strain* longitudinal global através de cortes padronizados, apical quatro e duas câmaras e eixo longo. Três ciclos cardíacos de cada corte foram gravados para análise *off-line* com *frame rate* > 50 *frames/s*. O pico negativo do *strain* foi avaliado nos

16 segmentos do ventrículo esquerdo, definido como o valor de pico negativo durante todo o ciclo cardíaco, incluindo o encurtamento pós-sistólico e a média foi definida como *strain* longitudinal global. O intervalo de tempo do início da onda Q/R no eletrocardiograma para o pico negativo do *strain* foi avaliado em cada um dos 16 segmentos do ventrículo esquerdo. A dispersão mecânica foi definida como desvio padrão do tempo para o pico negativo do *strain* nos mesmos 16 segmentos do ventrículo esquerdo. Foi feita uma apresentação no formato de *Bull Eye*. A velocidade E do fluxo mitral foi gravada usando o Doppler pulsado. A velocidade e' (Doppler tecidual) foi a média do anel septal e lateral, e calculou-se a relação E/e'. Os estudos ecocardiográficos foram realizados por três ecocardiografistas.

### **Análise estatística**

O banco de dados e a análise estatística foram realizados com emprego do *software* SPSS versão 20.0 (*Statistical Package for Social Sciences*). Os dados paramétricos foram apresentados em média e em desvio-padrão e comparados com o teste t de *Student* e *chi* quadrado. Os dados de distribuição não normal foram estudados pela mediana e variação e comparados com o teste U de *Mann-Whitney*. Definiu-se a DM aumentada como desfecho primário e a frequência e complexidade da extrassistolia ventricular como desfechos secundários. Avaliou-se a correlação de *Spearman* entre a DM e parâmetros da eletrocardiografia dinâmica e ecocardiográficos.

Por fim, foram analisados marcadores significativos da DM e densidade e complexidade da extrassistolia ventricular na análise univariada num modelo de regressão logística multivariada, junto do sexo e idade dos participantes. Foi adotado o nível de significância de 5% e as análises foram realizadas no *software* *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 20.0.

### **Resultados**

## Estudo da população

Foram avaliados 77 pacientes em tratamento ambulatorial que estavam compensados clinicamente (classe funcional pela classificação de NYHA I/II). As características gerais dos pacientes estão na Tabela 1. A média de idade foi de 56 anos e 46 pacientes eram do sexo masculino (60%).

**Tabela 1:** Características gerais da amostra avaliada (n=77).

Variáveis		Valores
Idade (anos)		55,8±10,4
Sexo masculino, n (%)		46 (59,7)
Classe funcional NYHA, n (%)	I	34 (44,2)
	II	43 (55,8)
Medicação, n (%)	Diurético	36 (46,8)
	IECA	45 (58,4)
	Inibidor AT2	20 (26)
	Digitálico	2 (2,6)
	Amiodarona	37 (48,1)
	Anticoagulante	17 (22,1)
	Beta-bloqueador	65 (84,4)
	AAS	12 (15,6)

NYHA, New York Heart Association; IECA inibidor da enzima conversora da angiotensina; AAS, ácido acetilssalicílico.

Dados são expressos como média ± DP ou como número (porcentagem).

A análise das variáveis obtidas pela ecocardiografia e eletrocardiografia dinâmica encontram-se na Tabela 2. A média das dimensões das câmaras esquerdas (VE<sub>d</sub> = 60 mm e VE<sub>s</sub> = 46mm) estavam levemente aumentadas e a relação E/e' foi normal em todos pacientes.

A média da FEVE em todos os pacientes foi de 43% (35-46%), e SLG foi 14 ±3%. A média da dispersão mecânica nesses pacientes estava aumentada e foi de 60 ms (50-80 ms).

**Tabela 2:** Variáveis eletro e ecocardiográficas da amostra avaliada.

Variáveis	Valores
ESV (n)	1423 (636 – 4272)
ESV em pares (n)	23 (4 – 101)
Bigeminismo (n)	14 (1 – 229)
TVNS (n)	1 (0 – 3)
VEd (mm)	60 (57 – 65)
VEs (mm)	46 (43 – 52)
Relação E/e'	9 (8 – 13)
FEVE (%)	43 (35 – 46)
SLG (%)**	14±3
DM (ms)	60 (50 – 80)

ESV, extrassistole ventricular; TVNS, taquicardia ventricular não-sustentada; VEd, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VEs; Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG, *strain* longitudinal global; DM, dispersão mecânica.

Dados são expressos como mediana (25-75%) porque são não normais.

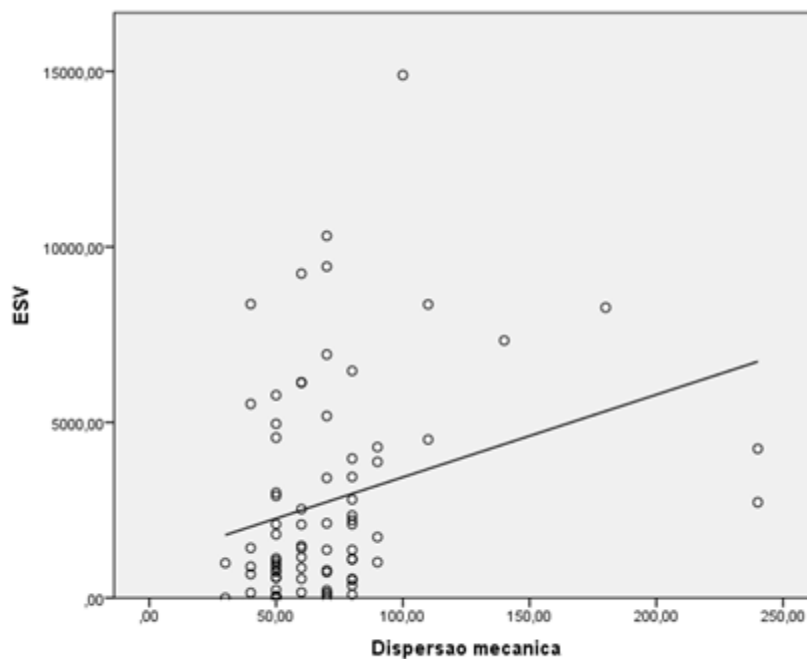
\*\* Única variável que atendeu a normalidade e por isso é apresentada em média ± DP

### **Correlação entre a dispersão mecânica, *Strain* longitudinal global e extrassistolia ventricular ao Holter em 24 horas.**

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 3, observou-se correlação significativa entre a DM e *strain* longitudinal global ( $r = -0,696$ ;  $p < 0,001$ ) (Gráfico 1), enquanto não foi observada correlação significativa entre a DM e FEVE ( $R = -0,247$ ;  $p < 0,032$ ). A DM correlacionou-se ainda com a VEd ( $R = 0,266$ ;  $p < 0,021$ ) e VEs ( $R = 0,250$ ;  $p < 0,266$ ). Não foi observada correlação com a relação E/e' ( $R = 0,128$ ;  $p < 0,184$ ).

Em relação à extrassistolia ventricular, a DM apresentou correlação fraca e positiva ( $R = 0,317$ ;  $p = 0,005$ ) (Gráfico 1) bem como com a extrassistolia em pares ( $R = 0,349$ ;  $p = 0,002$ ), porém apresentou correlação moderada com a presença de TVNS ( $R = 0,411$ ;  $p = 0,001$ ).

**Gráfico 1** Correlação entre a DM e o ESV. Gráfico de correlação entre a DM (eixo X) e o ESV (eixo Y). DM, dispersão mecânica; ESV, número total de extassístoles ventriculares.



**\*\*Correlação rho = 0,317 (p = 0,005)**

**Tabela 3:** Correlação entre a DM e parâmetros eletro e ecocardiográficos na amostra avaliada.

Variável	p-valor	Coefficiente de correlação (rho)
ESV total	<b>0,005**</b>	0,317
ESV em pares	<b>0,002**</b>	0,349
Bigeminismo	<b>0,024*</b>	0,257
TVNS	<b>0,001**</b>	0,411
FEVE	<b>0,032*</b>	-0,247
VEd	<b>0,021*</b>	0,266
VEs	<b>0,031*</b>	0,250
Relação E/e'	0,128	0,184
SLG	<b>&lt;0,001**</b>	-0,696

ESV, extrasístole ventricular; TVNS, taquicardia ventricular não-sustentada; Ved, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; Ves; Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

\*\*Correlações de Spearman significativas ao nível de 1%.

\*Correlações de Spearman significativas ao nível de 5%

Em caráter ilustrativo, apresentamos a distribuição em quartis. Quando a amostra foi estratificada em quartis quanto DM, o grupo com alta DM (n=25) apresentou maior número de ESV ( $p < 0,040$ ), ESV em pares ( $p < 0,013$ ) e TVNS ( $p < 0,014$ ), assim como menor FEVE ( $p < 0,003$ ) e pior SLG ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença entre os grupos quando à alteração segmentar da contratilidade. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Na regressão logística, a DM foi a única variável associada à presença de ESV em pares (Tabela 5) e bigeminismo (Tabela 6). Em relação à presença de TVNS, a DM e o SLG apresentaram significância estatística pela análise univariada ( $p < 0,01$ ), sendo que a DM foi a única associada independentemente com TVNS (OR 1,04; IC 95%: 1,004 – 1,201,  $p = 0,031$ ) (Tabela 7).

Quando comparado com a complexidade da ESV com os segmentos miocárdicos que apresentaram déficit contrátil, verificou-se as paredes mais acometidas foram a ífero-lateral (49,3%) e a inferior (34,2%) (Tabela 8). Foi observado que quando o acometimento era na parede ífero-lateral, os pacientes apresentaram maior número e maior complexidade das ESV e maior número de TVNS (Tabela 9). Não houve diferença no valor da dispersão mecânica quando comparado com a parede com déficit contrátil.

**Tabela 4:** Divisão de grupos conforme Quartil da DM e sua comparação com parâmetros do Holter e ecocardiográficos.

Variável	Baixa dispersão (n=28)	Média dispersão (n=24)	Alta dispersão (n=25)	p-valor
<b>Eletrocardiografia dinâmica</b>				
ESV	930 (313 – 2702)	1451 (592 – 5892)	2724 (1102 – 4402)	<b>0,040</b>
ESV em pares	11 (1 – 64)	21 (6 – 94)	51 (17 – 150)	<b>0,013</b>
Bigeminismo	5 (0 – 59)	21 (2 – 429)	32 (2 – 253)	0,070
TVNS	0 (0 – 2)	1 (0 – 5)	3 (1 – 7)	<b>0,004</b>
Presença de TVNS	8 (28%)	10 (42%)	17 (68%)	<b>0,014</b>
<b>Ecocardiografia</b>				
FEVE	45 (40 – 48)	41 (36 – 45)	37 (31 – 45)	<b>0,003</b>
VEd	59 (57 – 60)	59 (55 – 69)	63 (58 – 70)	0,101
Relação E/e'	8 (7 – 11)	10 (8 – 15)	10 (8 – 13)	0,115
SLG	15±2	13±3	10±3	<b>&lt;0,001</b>
DM	50 (40 – 50)	70 (60 – 70)	80 (80 – 105)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Deficit contrátil segmentar</b>				
Inferior	8 (29%)	10 (42%)	7 (30%)	0,638
Ífero-lateral	12 (43%)	14 (58%)	10 (40%)	0,558
Ântero-lateral	0	4 (17%)	0	0,013
Septal inferior	6 (21%)	4 (17%)	4 (16%)	0,872
Septal anterior	4 (14%)	3 (13%)	3 (12%)	0,972
Anterior	1 (4%)	2 (8%)	0	0,360

ESV, extrassítoles ventriculares; TVNS, taquicardia não sustentada; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG, *strain* longitudinal global.

Valores são a média ± DP ou a mediana (intervalo).

**Tabela 5:** Análise univariada e multivariada para identificar as variáveis associadas com a presença de ESV em pares.

	Regressão logística univariada			Regressão logística multivariada		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
<b>Presença de ESV em pares</b>						
Idade	1,037	0,974- 1,104	0,260			
Sexo	0,780	0,216- 2,821	0,705			
NYHA	1,629	0,451- 5,877	0,456			
FEVE	0,945	0,855- 1,045	0,270			
VEd	1,081	0,965- 1,211	0,178			
VEs	1,064	0,962- 1,176	0,230			
AE	1,080	0,930- 1,255	0,312			
Relação E/e'	1,023	0,888- 1,178	0,754			
Hipocinesia difusa	0,905	0,266- 3,619	0,877			
SLG	0,868	0,721- 1,046	0,137			

Déficit contrátil inferior	0,682	0,164- 2,836	0,598			
Déficit contrátil ínfero-lateral	0,330	0,080- 1,360	0,125			
Déficit contrátil ântero-lateral	1,967	0,186- 20,836	0,574			
Déficit contrátil septal inferior	1,739	0,396- 7,624	0,463			
Déficit contrátil septal anterior	1,500	0,273- 8,232	0,641			
Déficit contrátil anterior	3,000	0,248- 36,258	0,388			
DM	1,050	1,003- 1,099	<b>0,038</b>	1,050	1,003- 1,099	<b>0,038</b>

ESV em pares, extrassístoles ventriculares em pares; NYHA, New York Heart Association; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEd, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VEs, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE, átrio esquerdo; SLG, *strain* longitudinal global; DM, dispersão mecânica.

Odds ratio e valores de p ajustados por regressão logística univariada e multivariada.

**Tabela 6:** Análise univariada e multivariada identificar as variáveis associadas com a presença de ESV em bigeminismo.

	Regressão logística univariada			Regressão logística multivariada		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
<b>Presença de bigeminismo</b>						
Idade	1,007	0,958-1,059	0,773			
Sexo	1,641	0,547-4,922	0,376			
NYHA	0,895	0,314-2,551	0,836			
FEVE	1,003	0,937-1,073	0,937			
VEd	0,991	0,919-1,069	0,818			
VEs	0,989	0,927-1,054	0,724			
AE	0,982	0,879-1,098	0,750			
Relação E/e'	1,066	0,949-1,197	0,282			
Hipocinesia difusa	0,895	0,260-3,077	0,860			

SLG	0,961	0,844-1,094	0,5			
			50			
Déficit contrátil inferior	1,167	0,392-3,471	0,7			
			82			
Déficit contrátil ínfero-lateral	0,675	0,235-1,941	0,4			
			66			
Déficit contrátil ântero-lateral			0,2			
			22			
Déficit contrátil septal inferior	0,733	0,181-2,971	0,6			
			64			
Déficit contrátil septal anterior	1,259	0,290-5,457	0,7			
			58			
Déficit contrátil anterior	1,444	0,123-16,900	0,7			
			69			
DM	1,026	0,996-1,058	<b>0,0</b>	1,026	0,996-1,058	<b>0,044</b>
			<b>44</b>			

NYHA, New York Heart Association; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEd, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VEs, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE, átrio esquerdo; SLG, *strain* longitudinal global; DM, dispersão mecânica.

Odds ratio e valores de p ajustados por regressão logística univariada e multivariada.

**Tabela 7:** Análise univariada e multivariada para identificar as variáveis associadas com a presença de TVNS

	Regressão logística univariada			Regressão logística multivariada		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
<b>Presença de TVNS</b>						
Idade	1,003	0,960- 1,047	0,905			
Sexo	1,659	0,661- 4,164	0,281			
NYHA	0,654	0,264- 1,622	0,359			
FEVE	0,961	0,905- 1,022	0,206			
VEd	1,029	0,962- 1,101	0,401			
VEs	1,023	0,966- 1,084	0,434			
AE	1,046	0,946- 1,157	0,377			
Relação E/e'	1,074	0,965- 1,195	0,193			
Hipocinesia difusa	0,682	0,216- 2,156	0,514			

SLG	0,839	0,730- 0,964	<b>0,013</b>	0,976	0,815- 1,076	0,788
Déficit contrátil inferior	1,071	0,400- 2,868	0,891			
Déficit contrátil ínfero-lateral	0,480	0,186- 1,240	0,130			
Déficit contrátil ântero-lateral	2,175	0,215- 21,980	0,510			
Déficit contrátil septal inferior	0,639	0,198- 2,061	0,453			
Déficit contrátil septal anterior	1,054	0,270- 4,111	0,940			
Déficit contrátil anterior	1,415	0,122- 16,346	0,781			
DM	1,043	1,013- 1,074	<b>0,005</b>	1,040	1,004- 1,201	<b>0,031</b>

NYHA, New York Heart Association; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEd, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VEs, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE, átrio esquerdo; SLG, *strain* longitudinal global; DM, dispersão mecânica.

**Tabela 8:** Déficit nas paredes miocárdicas

	Sim (%)	Não (%)
Presença de Déficit Segmentar	65,8	34,2
Déficit Segmentar Inferior	34,2	65,8
Déficit Segmentar Ífero-Lateral	49,3	50,7
Déficit Segmentar Antero-Lateral	5,5	94,5
Déficit Segmentar Septal Inferior	19,2	80,8
Déficit Segmentar Septal Anterior	13,7	86,3
Déficit Segmentar Anterior	4,1	95,9

**Tabela 9:** Características das variáveis medidas ao Holter e déficit contrátil dos segmentos miocárdicos.

Déficit contrátil			ESV			ESV em pares			Bigeminismo			TVNS		
			na	Media (25-75)	p- valor	na	Media (25-75)	p- valor	Mediana (25-75)	p- valor	na	Media (25-75)	p- valor	
r	Inferio	SI	1108 (544 – 3432)	0,83	89)	0,99	21 (3 – 1)	3 (0 – 192)	0,30	3)	1 (0 – 2)	0,81		
		O (25)	NÃ										1420 (615 – 4155)	4
lateral	Ífero-	SI	2439 (781 – 5627)	0,01	– 169)	0,00	39 (11 – 6)	27 (2 – 268)	0,16	5)	1 (1 – 2)	0,00		
		O (36)	NÃ										1095 (449 – 2112)	7
o-lateral	Ãnter	SI	537 (174 – 2776)	0,28	151)	0,35	4 (1 – 2)	10 (7 – 308)	0,75	4)	0 (0 – 7)	0,71		
		O (04)	NÃ										1416 (636 – 4062)	2
inferior	Septal	SI	676 (224 – 3473)	0,33	14 (1 – 3)	0,45	10 (1 – 81)	0,51	4)	1 (0 – 7)	0,57			



## Discussão

Este estudo teve como objetivo avaliar a possível associação entre a DM miocárdica e a frequência e complexidade da extrassistolia ventricular em pacientes com cardiomiopatia chagásica. Os pacientes estudados estavam em tratamento ambulatorial em centro de referência, clinicamente estáveis. Verificou-se que o número total e a complexidade da extrassistolia ventricular relacionaram-se com a DM, derivada do SLG. Dentre os parâmetros estudados, a DM foi único parâmetro que se associou independentemente à presença de TVNS.

Na cardiomiopatia chagásica ocorre alteração da disposição das fibras miocárdicas devido à deposição de colágeno, formação de cicatriz e remodelamento, aumentando a heterogeneidade do miocárdio <sup>13, 31</sup>.

Diversos estudos demonstraram que a dispersão mecânica é preditora de arritmias ventriculares em várias cardiomiopatias, que incluem a síndrome do QT longo, cardiomiopatias isquêmica e hipertrófica e displasia arritmogênica do VD <sup>22, 32, 33,34</sup>.

Até o momento, apenas um estudo empregando a técnica da DM estudou pacientes com cardiomiopatia chagásica <sup>27</sup>, a despeito das importantes peculiaridades desta doença, e que a distinguem das demais cardiomiopatias <sup>4,7, 35</sup>. Nesse estudo transversal, os autores incluíram 62 pacientes com doença de Chagas que foram separados em dois grupos, de acordo com a presença e não de CDI, buscando avaliar se o SLG e a DM estariam associados com arritmia ventricular maligna. O SLG estava mais reduzido e a DM mais pronunciada nos pacientes com CCC e com CDI quando comparados com aqueles sem CDI. A DM e o SLG apresentaram associação significativas e independentes com eventos arrítmicos malignos. Assim, o SLG e a DM foram considerados como promissores marcadores de eventos arrítmicos em pacientes com doença de Chagas.

No presente estudo, a DM foi a única variável ecocardiográfica que apresentou associação significativa e independente com a frequência e complexidade arrítmica na cardiomiopatia chagásica. Assim, é possível que esse método, de caráter

não invasivo, possa ser útil na detecção de pacientes chagásicos com arritmia maligna, o que se torna ainda mais relevante em função da expressiva arritmogenicidade da doença de Chagas e o elevado número de pacientes, com esta doença, candidatos à implante de CDI.

Em nossa amostra, a FEVE não apresentou associação com a presença e complexidade de arritmia, reforçando a relativa limitação deste método na avaliação funcional e prognóstica de pacientes chagásicos. A FEVE não reflete a complexidade do substrato arritmogênico, uma vez que não analisa a função das fibras miocárdicas em suas distintas orientações (por exemplo, longitudinal) e nas diferentes camadas do VE <sup>36,37, 38</sup>. Ademais, acredita-se que a utilização da FEVE não constitua critério acurado para identificação de pacientes com risco de arritmia maligna, podendo levar a indicações imprecisas de implante de CDI, um procedimento invasivo, caro e de elevado impacto psicológico sobre os pacientes <sup>38, 39, 40, 41</sup>. Desta forma, torna-se necessário e importante o desenvolvimento de ferramentas capazes de estratificar, de forma mais acurada, aqueles pacientes com risco maior de arritmias malignas e/ou morte súbita, tanto na cardiomiopatia chagásica quanto nas de etiologias diversas.

As alterações segmentares da contratilidade são comuns e podem representar manifestação precoce na doença de Chagas <sup>42</sup>. Os segmentos mais frequentemente envolvidos são as paredes ínfero-lateral e o ápex do ventrículo esquerdo <sup>43</sup>. Estudo empregando a ressonância magnética miocárdica evidenciou que a presença de alterações segmentares da contratilidade e o realce tardio foram mais frequentes nos segmentos ínfero-lateral e apical <sup>44</sup>. No presente estudo, verificou-se que as paredes mais acometidas foram a ínfero-lateral e ápex.

Essas alterações da contratilidade segmentar em pacientes com CCC associam-se com arritmias ventriculares <sup>45</sup> e parecem ter valor prognóstico <sup>46</sup>. Acredita-se que essas alterações da contratilidade resultem das anormalidades elétricas que aparecem nas áreas de cicatrizes e fibrose nesses pacientes <sup>47</sup>. A parede ínfero-lateral parece ser a mais acometida na CCC e ser a que leva a maior arritmogenicidade <sup>48,49,50</sup>. A explicação fisiopatológica que tem sido aventada é que a região ínfero-lateral do ventrículo esquerdo pode apresentar um circuito de reentrada endocárdico através da cicatriz e, ainda, reentrada entre anel mitral e borda de uma cicatriz ínfero-lateral <sup>47</sup>.

A identificação de marcadores não invasivos de risco de arritmia ventricular pode contribuir para identificação de subgrupos de pacientes que mereçam atenção médica especial, além de direcionar condutas, com vistas à prevenção de óbito. A melhoria dos métodos de predição de risco arritmico na doença de Chagas tem implicações clínicas diretas e podem ser transpostas à prática médica.

### **Implicações Clínicas**

A CCC é caracterizada por uma variedade de anormalidades do sistema de condução e formação do impulso elétrico, sendo comuns as extrassístoles ventriculares frequentes, monomórficas ou polimórficas, incluindo pares, bigeminismo e taquicardia ventricular não sustentada. A identificação de marcadores não invasivos, de fácil acesso e de rápida execução para a seleção daqueles indivíduos que estão em risco da presença de arritmia ventricular complexa, visa não só o controle dos sintomas, mas, principalmente, a identificação mais rápida de indivíduos sob o risco de arritmias ventriculares complexas e, até malignas.

Neste contexto, a análise da DM pode ser útil na avaliação dos pacientes com cardiomiopatia chagásica e com arritmias ventriculares, já que os resultados deste estudo apontam que a DM é capaz de identificar de forma indireta e rápida aqueles pacientes que apresentam as formas mais complexas de arritmias ventriculares.

### **Limitações**

O estudo teve tamanho amostral adequado, mas encontra limitação pelo fato de os participantes do estudo serem pacientes em tratamento ambulatorial e, em sua maior parte, estarem compensados clinicamente (classe funcional pela classificação de NYHA I/II) e, ainda, por ter sido realizado em apenas um centro de referência. Estudos multicêntricos seriam necessários para confirmar os resultados. Além disso, estudos prospectivos com pacientes com cardiomiopatia chagásica devem

ser realizados comparando os parâmetros ecocardiográficos com os desfechos clínicos.

Grande parte dos pacientes encontrava-se em uso de betabloqueadores e amiodarona, que podem interferir na arritmogenicidade e na contratilidade do ventrículo. Por razões éticas, essas medicações não foram suspensas.

## Conclusão

O presente estudo demonstrou que a medida da DM foi a única variável ecocardiográfica estudada que se associou com a densidade e complexidade da extrasístolia ventricular em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica. Este estudo abre perspectivas para a avaliação desta técnica na estratificação de risco destes pacientes a partir de estudos longitudinais.

## Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Chagas disease: control and elimination. p. 1-4, 2010.
2. SCHMUNIS, G A; YADON Z E. Acta Tropica Chagas disease : A Latin American health problem becoming a world health problem. **Acta Trop** [Internet]. Elsevier B.V. v. 115, p. 14–21, 2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.11.003>
3. COURA, J. R. Chagas disease: what is known and what is needed - A background article. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 102, p.113-122, 2007. ISSN 0074-0276. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762007000900018&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762007000900018&nrm=iso) >.
4. ROCHA, M O; RIBEIRO, A L; TEIXEIRA, M M. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. **Front Biosci**, v. 8, p. e44-e54, 2003.
5. BILOLO, A.; RIBEIRO, A. L.; CLAUSELL, N. Chagas cardiomyopathy—where do we stand after a hundred years? **Prog. Cardiovasc. Dis**, v. 52, p. 300–316, 2010.
6. RIBEIRO, A L *et al.* Diagnosis and Management of Chagas Disease and Cardiomyopathy. **Nat Rev Cardiol**, v. 9, p. 576-589, 2012.

7. ROCHA, M O C; NUNES, M C P; RIBEIRO, A L. Morbidity and Prognostic factors in Chronic Chagasic Cardiopathy. **Men Inst Oswaldo Cruz**, v. 104; p. 159-166, 2009.
8. ORIA, J, RAMOS, J. Alterações do parassimpático do coração nos portadores de megaesôfago. **Arq Bras Cardiol**, v.2, p.311–316, 1949.
9. RASSI JÚNIOR, A *et al.* Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. **Arq Bras Cardiol**, v. 65, n. 4, p.377-87, 1995.
10. BESTETTI, R B; MUCCILLO, G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. **Inter J Cardiology**, v. 60; p. 187-93, 1997.
11. MARIN-NETO, J A; SIMÕES, M A; SARABANDA, A V. Cardiopatia chagásica. **Arq Bras Cardiol**, v. 72, p.247-63, 1999.
12. BESTETTI, RB. Chagas Heart Failure in Patients from Latin America. **Radcliffe Cardiology**, v. 9, n. 1, p. 1–3, 2016.
13. ROSSI, M A. Fibrosis and inflammatory cells in human chronic chagasic myocarditis: scanning electron microscopy and immunohistochemical observations. **Int J Cardiol**, v. 66, p. 183-194, 1998.
14. ANDRADE, Z A. Immunopathology of Chagas disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 94, 71-80, 1999.
15. ANDRADE, Z A. Patologia da doença de Chagas. In Z Brener, Z Andrade, M Barral-Netto, *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas, 2nd ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 201-230, 2000.
16. ROSSI, M A; RAMOS, S G; BESTETTI, R B. Chagas' heart disease: clinical-pathological correlation. **Front Biosci.**, v. 8, p. e94-109, 2003.
17. BOGLIOLO, L. Anatomic causes of cardiac insufficiency in chronic chagasic cardiopathy (myocarditis) studied in comparison to anatomic causes of cardiac insufficiency in other cardiopathies. Part I. **Arq Bras Cardiol**, v. 29, p. 419-24, 1976a.
18. BOGLIOLO, L. As causas anatômicas da insuficiência cardíaca na cardiopatia (miocardite) chagásica crônica, estudadas comparativamente com as causas anatômicas da insuficiência cardíaca noutras patologias: Parte 2. **Arq Bras Cardiol**, v. 29, p. 479-483, 1976 b.
19. ROCHITTE, C E *et al.* Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. **J Am Coll Cardiol**, v. 46, p. 1553-8, 2005.
20. DE CARVALHO, A C *et al.* Gap junction distribution is altered between cardiac myocytes infected with *Trypanosoma cruzi*. **Circ Res**, v. 70, p. 733-742, 1992.
21. BARBOSA, M P *et al.* Ventricular arrhythmias in Chagas disease. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 48, p. 4–10, 2015.
22. HAUGAA, K H *et al.* Mechanical Dispersion Assessed by Myocardial Strain in Patients After Myocardial Infarction for Risk Prediction of Ventricular Arrhythmia. **J Am Coll Cardiol Img**, v. 3, p. 247-256, 2010.
23. HAUGAA, K H *et al.* Transmural differences in myocardial contraction in long-QT syndrome: Mechanical consequences of ion channel dysfunction. **Circulation**, v. 122, p. 1355–63, 2010.
24. TESKE, A J *et al.* Echocardiographic Quantification of Myocardial Function Using Deformation Imaging, a Guide to Image Acquisition and Analysis Using Tissue Doppler and Speckle Tracking. **Cardiovascular Ultrasound.**,v. 5, p.1-19, 2007.

25. HAUGAA, H K *et al.* Risk Assessment of Ventricular Arrhythmias in Patients With Nonischemia Dilated Cardio Myopathy by Strain Echocardiography. **J Am Soc Echocardiographic**, v.25, p. 667-673, 2012.
26. HALAND, T F *et al.* Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v.17, p. 613–21, 2016.
27. BARROS, M V L *et al.* Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography Is Associated with Malignant Arrhythmias in Chagas Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. **Elsevier Inc**, v. 29, p. 368–74, 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2015.12.008>
28. LANG, R. M. *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: Na Update from the American Society of Echocardiography and The European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiograf*, v.28, p. 1-39, 2015.
29. PASTORE, C *et al.* III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. **Arq Bras Cardiol** [Internet], v. 106, p. 1–23, 2016. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160054>
30. GRUPI, C J; Moffa, PJ; Barbosa, SA; Sanches, PC; Barragan Filho, EG; Bellotti, MV; *et al.* Holter Monitoring in Chagas' Heart Disease. **Sao Paulo Med J**, v.113, p. 835-840, 1995.
31. GOMESS, V A *et al.* Analysis of regional left ventricular strain in patients with Chagas disease and normal left ventricular systolic function. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 29, p. 679-88, 2016.
32. HAUGAA, K H *et al.* Left ventricular mechanical dispersion by tissue Doppler imaging: a novel approach for identifying high-risk individuals with long QT syndrome. **Eur Heart J**, v. 30, p. 330 –7, 2009.
33. HAUGAA, K H *et al.* Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 6, n. 8, p. 841–50, 2013.
34. SCHNELL, F *et al.* Mechanical Dispersion by Strain Echocardiography: A Novel Tool to Diagnose Hypertrophic Cardiomyopathy in Athletes. **J Am Soc Echocardiogr**, v.30, p.251–61, 2017.
35. ROCHA, M O; TEIXEIRA, M M; RIBEIRO, A L. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 5, p. 727-743, 2007.
36. MOR-AVI, V *et al.* Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE Consensus statement on methodology and indications endorsed by Japanese Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 24, p. 277-313, 2011.
37. CHENG, S *et al.* Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 26, p. 1258-66, 2013.
38. DELGADO, V; BUCCIARELLI-DUCCI, C; BAX, J J. Diagnostic and prognostic roles of echocardiography and cardiac magnetic resonance. **J Nucl Cardiol**, v. 23, p. 1399-1410, 2016.
39. BESTETTI, R *et al.* Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. **Eur Heart J**, v. 14, p.1610-1614, 1993.

40. MARTINELLI FILHO M, SIQUEIRA SF, MOREIRA H et al. Probability of Occurrence of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Chagas' Disease versus Non-Chagas' Disease. **PACE**, p. 1944-46, 2000.
41. BESTETTI, B R; CARDINALLI-NETO, A. Sudden Cardiac Death in Chagas' Heart Disease in the Contemporary Era. **Inter J Cardiology**, p. 9-17, 2008.
42. ACQUATELLA, H. Echocardiography in Chagas heart disease. **Circulation** v. 115, p. 1124–31, 2007.
43. VIOTTI, R J *et al.* Value of Echocardiography for Diagnosis and Prognosis of Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy without Heart Failure. **Heart**, v. 90, p.655-660, 2004.
44. REGUEIRO, A *et al.* Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. **Int J Cardiol**, v. 165, p. 107–12, 2013.
45. BARROS, M V L *et al.* [Association between left ventricular wall motion abnormalities and ventricular arrhythmia in the indeterminate form of Chagas disease]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 44, p.213–6, 2001.
46. PAZIN-FILHO, A *et al.* Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, p.483–7, 2006.
47. SARABANDA, L A V *et al.* Ventricular tachycardia in Chagas' disease: A comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. **Int J Cardiol**, v. 102, p. 9–19, 2005.
48. SOSA, E; SCANAVACCA, M; D'AVILA, A. Surgery and catheter ablation for the treatment of ventricular tachycardia in Chagas' disease. In: Tentori MC, Segura EL, Hayes DL, editors. Arrhythmia management in Chagas' Disease. **Armonk (NY) Futura Publishing**, p.117– 28, 2000.
49. SOSA, E *et al.* Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v.9, p. 229– 39, 1998.
50. TÁVORA, M Z P *et al.* Characteristics and identification of sites of chagasic ventricular tachycardia by endocardial mapping. **Arq Bras Cardiol**, v. 72, p.463–74, 1999.

