

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina
Tropical

Luís Henrique Coelho Pinto

IMPACTO DO TRATAMENTO COM
BENZONIDAZOL NA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA
AFERIDA PELO STRAIN BIDIMENSIONAL EM PACIENTES COM
DOENÇA DE CHAGAS

Belo Horizonte
2025

Luís Henrique Coelho Pinto

**IMPACTO DO TRATAMENTO COM
BENZONIDAZOL NA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA
AFERIDA PELO STRAIN BIDIMENSIONAL EM PACIENTES COM
DOENÇA DE CHAGAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Pereira Nunes

Belo Horizonte

2025

P659 Pinto, Luís Henrique Coelho.
Impacto do Tratamento com Benzonidazol na Função Ventricular esquerda
afetada pelo Strain Bidimensional em pacientes com Doença de Chagas [recurso
eletrônico]. / Luís Henrique Coelho Pinto. - - Belo Horizonte: 2025.
101f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade
de Medicina.

1. Doença de Chagas. 2. Antiparasitários. 3. Cardiomiopatia Chagásica. 4.
Terapêutica. 5. Átrios do Coração. 6. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Maria
do Carmo Pereira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina. IV. Título.

NLM: WC 705

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Aos sete dias do mês de março de dois mil e vinte e cinco (07/03/2025), às 14:00 (quatorze) horas, na sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 464ª defesa de dissertação de **LUÍS HENRIQUE COELHO PINTO**, número de registro 2023709002, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL. A presidência da sessão coube a professora **MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES**, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES - ORIENTADORA (UFMG)**, **PROF. ISRAEL MOLINA ROMERO (VALL D HEBRON UNIVERSITY HOSPITAL BARCELONA)**, **PROF. VINÍCIUS TOSTES CARVALHO (UFMG)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua **dissertação de Mestrado**, intitulada: **"Impacto do tratamento com benzonidazol na função ventricular esquerda aferida pelo strain bidimensional em pacientes com doença de chagas"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e, logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público, e decidiu considerar a dissertação **APROVADA**. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato e ao público, pela presidente da Comissão. O aluno e os membros da banca estão cientes e autorizaram a gravação desta defesa, que ficará disponibilizada em acervo da Universidade. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão, sendo lavrada a presente ata que, depois de lida e aprovada, foi assinada eletronicamente por todos os membros titulares da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 07 de março de 2025.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Vinicius Tostes Carvalho, Professor do Magistério Superior**, em 12/03/2025, às 07:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria do Carmo Pereira Nunes, Coordenador(a)**, em 12/03/2025, às 13:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Israel Molina Romero, Usuário Externo**, em 17/03/2025, às 15:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3985700** e o código CRC **574259AD**.

*À minha esposa Anna Luiza, pelo apoio, paciência e amor incondicional
Aos meus pais, Afonso e Márcia, meus maiores exemplos e mentores
Ao meu irmão Pedro, voz da consciência e da amizade
Aos meus sogros, Lourdinha e Argeu, por me receber como um filho
Às minhas cunhadas, Paula e Isadora, por todo companheirismo e amizade
Aos meus preceptores, por cada ensinamento
Aos meus pacientes, os maiores professores
A Deus, por me guiar a cada passo*

AGRADECIMENTOS

À professora Maria do Carmo Pereira Nunes, Carminha, pela paciência, pelo apoio e pela amizade nos últimos dois anos. Seu otimismo e sua capacidade de enxergar o melhor de cada pessoa me inspiram a ser uma pessoa melhor. Faltam palavras para expressar a minha admiração à sua pessoa.

À professora Silvana de Araújo Silva, por toda ajuda, companheirismo e disponibilidade no ambulatório e fora dele.

Aos meus colegas de residência Carol, Thiago, Izabella e Sara, pela amizade, suporte e parceria nos últimos anos e nos que estão por vir.

Aos acadêmicos de medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo auxílio nos atendimentos.

A toda a equipe do projeto SaMi-Trop pelo valioso cuidados aos pacientes portadores de doença de Chagas.

Aos queridos pacientes com Doença de Chagas por todo o Brasil, vítimas da negligência à saúde, que o futuro traga melhores perspectivas.

RESUMO

Introdução: O benzonidazol é a droga de escolha para o tratamento da fase aguda da doença de Chagas, porém seu uso na fase crônica ainda é controverso. Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto do tratamento antiparasitário específico com benzonidazol na função ventricular esquerda por meio da análise do *strain* longitudinal global (GLS).

Métodos: Neste estudo prospectivo, foram incluídos 67 pacientes com doença de Chagas confirmada por sorologia e sem evidências de cardiomiopatia grave. Todos os pacientes realizaram ecocardiografia transtorácica com avaliação do GLS e eletrocardiografia, seguidos de tratamento antiparasitário com benzonidazol (300 mg/dia por 60–80 dias). Os exames foram repetidos seis meses após a conclusão do tratamento. A melhora do GLS foi definida como um aumento superior a 15% em relação ao valor basal. Foi realizada análise de regressão logística multivariada para identificar preditores de melhora do GLS.

Resultados: Enquanto os parâmetros ecocardiográficos convencionais e os achados eletrocardiográficos permaneceram inalterados após o tratamento, observou-se uma melhora significativa do GLS, com valores médios aumentando de $-16,9 \pm 3,0\%$ na avaliação basal para $-18,5 \pm 3,1\%$ no acompanhamento de seis meses ($p < 0,001$). Uma melhora do GLS superior a 15% foi observada em 39% dos pacientes. A análise multivariada identificou o menor volume indexado do átrio esquerdo (OR 0,860, IC 95% 0,772–0,957, $p = 0,006$) e a maior velocidade do e' septal (OR 0,640, IC 95% 0,471–0,871, $p = 0,004$) como preditores independentes de melhora do GLS.

Conclusão: O tratamento com benzonidazol em pacientes com doença de Chagas sem cardiopatia grave foi associado a uma melhora subclínica da função ventricular esquerda avaliada pelo GLS. Ensaios clínicos randomizados são necessários para determinar se essa melhora se traduz em benefícios clínicos.

Palavras-chave: doença de Chagas; benzonidazol; strain global longitudinal

ABSTRACT

Background: Benznidazole is the drug of choice for treating acute cases of Chagas disease, but its use in the chronic form is still controversial. This study aims to evaluate the impact of specific antiparasitic treatment with benznidazole on left ventricular function through global longitudinal strain (GLS).

Methods: In this prospective study, 67 patients with serologically confirmed Chagas disease and no evidence of severe cardiomyopathy were enrolled. All patients underwent transthoracic echocardiography with assessment of GLS and electrocardiography, followed by antiparasitic treatment with benznidazole (300 mg/day for 60–80 days). Repeat examinations were performed 6 months after treatment completion. GLS improvement was defined as an increase of more than 15% from baseline. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify predictors of GLS improvement.

Results: While conventional echocardiographic parameters and electrocardiographic findings remained unchanged after treatment, a significant improvement in GLS was observed, with mean values increasing from $-16.9 \pm 3.0\%$ at baseline to $-18.5 \pm 3.1\%$ at six-month follow-up ($p < 0.001$). A GLS improvement exceeding 15% from baseline was noted in 39% of patients. Multivariate analysis identified lower indexed left atrial volume (OR 0.860, 95% CI 0.772–0.957, $p = 0.006$) and higher septal e' velocity (OR 0.640, 95% CI 0.471–0.871, $p = 0.004$) as independent predictors of GLS improvement.

Conclusion: Treatment with benznidazole in patients with Chagas disease without severe heart disease was associated with a subclinical improvement in left ventricular function assessed by GLS. Randomized clinical trials are needed to assess whether this improvement translates into improved clinical outcomes.

Keywords: Chagas disease; benznidazole; global longitudinal strain

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Aneurisma apical em paciente com doença de Chagas	21
Figura 2 - Eletrocardiograma de paciente com doença de Chagas	24
Figura 3 - Escore de Rassi	26
Figura 4 - Avaliação da fração de ejeção pelo método de Simpson	30
Figura 5 - Avaliação da diástole em paciente com doença de Chagas	32
Figura 6 - Representação do cálculo do <i>strain</i> .	33
Figura 7 - Representação do <i>strain rate</i>	35
Figura 8 - <i>Strain</i> circunferencial do ventrículo esquerdo	37
Figura 9 - <i>Strain</i> radial do ventrículo esquerdo	37
Figura 10 - Deformação decorrente da torção ventricular	38
Figura 11 - Detecção do padrão de <i>speckle</i> de quadros bidimensionais	39
Figura 12 - <i>Strain</i> longitudinal dos cortes de duas, quatro e três câmaras.	39
Figura 13 - <i>Strain</i> global longitudinal com representação de <i>Bull's eye</i>	40
Figura 14 - Interpretação automatizada do eletrocardiograma	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASE	American Society of Echocardiography
AVC	Acidente vascular cerebral
BAVT	Bloqueio atrioventricular total
BDAS	Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo
BRD	Bloqueio de ramo direito
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CCC	Cardiomiopatia chagásica crônica
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
DC	Doença de Chagas
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
ECO3D	Ecocardiograma tridimensional
ESV	Extrassístole ventricular
FA	Fibrilação atrial
FCI	Forma crônica indeterminada
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GCS	<i>Strain</i> circunferencial global
GLS	<i>Strain</i> longitudinal global
GRS	<i>Strain</i> radial global
IC	Insuficiência cardíaca
MCh	Miocardiompatia chagásica
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Reação em cadeia da polimerase

PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
RMC	Ressonância magnética cardíaca
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
STS	<i>Speckle tracking strain</i>
TC	Tomografia computadorizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TV	Taquicardia ventricular
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Doença de Chagas	16
2.1.1 Contexto histórico, epidemiologia e repercussões em saúde pública	16
2.1.2 Forma crônica da doença de Chagas	16
2.1.2.1 Forma indeterminada	17
2.1.2.2 Forma cardíaca	18
2.1.3 Tratamento antiparasitário específico	21
2.2 Eletrocardiograma	22
2.3 Ecocardiograma	26
2.3.1 Papel do ecocardiograma na avaliação da função cardíaca	26
2.3.2 Papel da ecocardiografia na doença de Chagas	27
2.4 Strain	31
2.4.1 Evolução do <i>strain</i> na ecocardiografia	33
2.4.2 Conceitos físicos do <i>strain</i>	35
2.4.3 <i>Speckle Tracking Strain</i>	37
2.4.4 <i>Speckle tracking strain</i> na doença de Chagas: Revisão dos principais estudos	40
3 OBJETIVOS	47
3.1 Objetivo Geral	47
3.1 Objetivos específicos	47
4 PACIENTES E MÉTODOS	47
4.1 Desenho do estudo	47
4.2 Pacientes	48
4.2.1 Critérios de Inclusão	48
4.2.2 Critérios de Exclusão	48
4.3 Métodos	49
4.3.1 Tratamento	49
4.3.2 Eletrocardiograma	49
4.3.3 Ecocardiograma	50
4.3.4 Cálculo Amostral	51
4.3.5 Considerações éticas	52
5. RESULTADOS	52

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), descoberta pelo Dr. Carlos Chagas em 1909 e causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é uma doença tropical negligenciada que representa um significativo problema de saúde pública nas Américas, especialmente no Brasil. (1) Transmitida principalmente por triatomíneos, como o *Triatoma infestans*, a DC pode levar a complicações cardíacas e digestivas graves. Apesar dos recentes avanços no controle vetorial, estima-se que 6 a 7 milhões de pessoas vivam com a doença em todo o mundo, destacando a necessidade de intensificar as ações de prevenção, diagnóstico e tratamento. (2)

A DC apresenta um espectro clínico amplo, com evolução crônica e fases distintas. A fase aguda, frequentemente oligossintomática, se caracteriza por intensa parasitemia e disseminação do *Trypanosoma cruzi* por diversos órgãos e tecidos. Após um período de latência a fase crônica pode se manifestar de duas formas principais: indeterminada, assintomática e com baixa parasitemia, ou determinada, com lesões cardíacas e/ou digestivas. Essa diversidade de apresentações clínicas reflete a complexa interação entre o parasita, o hospedeiro e fatores ambientais. (3)

A forma indeterminada da DC representa a manifestação clínica mais prevalente. (4) Caracterizada por eletrocardiograma, radiografia de tórax e estudo radiológico do trato gastrointestinal sem alterações e ausência de sinais e sintomas específicos, essa fase da doença pode perdurar por décadas, com o parasita persistindo em tecidos como o coração e o trato gastrointestinal. A detecção da infecção, nesse caso, geralmente ocorre de forma incidental, durante exames de rotina ou doação de sangue. (5) A alta prevalência da forma indeterminada, associada à baixa taxa de diagnósticos, torna o manejo clínico nessa fase da doença um desafio. A identificação de biomarcadores específicos e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas são essenciais para melhorar o diagnóstico e o prognóstico dos pacientes nessa condição. (6)

A patogênese da DC ainda não é totalmente compreendida. Estudos recentes tentam entender os motivos que levam ao amplo espectro de apresentações clínicas nos

pacientes infectados. Acredita-se que diversos fatores contribuam para o desenvolvimento da cardiomiopatia chagásica, incluindo a variedade de cepas de *Trypanosoma cruzi*, a carga parasitária, a duração da infecção e a resposta imunológica do hospedeiro. Isso torna a etiopatogenia da doença um processo complexo, multifatorial e diversificado. (7) A infecção crônica pelo *Trypanosoma cruzi* leva então a um processo de inflamação miocárdica que se perpetua, associado com a presença de áreas de fibrose que, com o evoluir da doença, podem levar a disfunção miocárdica, arritmias ventriculares e supraventriculares, fenômenos embólicos, distúrbios de condução e, eventualmente, morte súbita. (8)

A ecocardiografia tem um papel crucial na DC, particularmente na avaliação de alterações cardíacas e no monitoramento da progressão da doença, sendo a modalidade de imagem mais comumente usada para esse propósito. Na cardiomiopatia chagásica, a ecocardiografia convencional é essencial para a avaliação de disfunção ventricular esquerda, dilatação de câmaras cardíacas, presença de aneurismas ou trombos e a presença de déficits segmentares da contratilidade ventricular esquerda. (9) Entretanto, essas alterações geralmente estão presentes em fases mais avançadas da DC. Para a avaliação de alterações precoces da contratilidade ventricular na forma indeterminada da doença, técnicas ecocardiográficas mais avançadas, como o *speckle tracking strain* (STS) são úteis. (10)

O STS permite uma análise quantitativa da deformação miocárdica, com a identificação de alterações sutis na função miocárdica que podem não ser aparentes com a ecocardiografia convencional. (11) O método baseia-se na análise computadorizada de pontos de referência (*speckles*) presentes nas imagens ecocardiográficas. Os *speckles* são marcadores acústicos naturais dentro do miocárdio que se deslocam ao longo do ciclo cardíaco, fornecendo informações detalhadas sobre os padrões de deformação longitudinal, radial e circunferencial. (12)

O STS tem sido amplamente utilizado na avaliação da função miocárdica em diversas cardiopatias, incluindo aquelas associadas a doenças infecciosas. No contexto da DC, a análise da deformação miocárdica pode auxiliar na detecção precoce de disfunção

subclínica, contribuindo para um melhor manejo da doença. Nesse sentido, a terapêutica antiparasitária com benznidazol desempenha um papel essencial no controle da progressão da DC, especialmente na fase aguda e na fase crônica precoce, sem comprometimento cardíaco grave. (13)

O tratamento antiparasitário específico para DC no Brasil é realizado com benznidazol devido à sua eficácia na redução da parasitemia e ao seu perfil de tolerância. O nifurtimox é reservado para pacientes com intolerância ou falha terapêutica ao benznidazol.(14,15) O seu uso está bem estabelecido para a forma aguda da doença e para os casos de reativação.(16,17) Todavia, ainda é incerta a eficácia do tratamento em prevenir a progressão da doença e desfechos clínicos durante a fase crônica. (18) A correta dosagem de modo a equilibrar eficácia e segurança ainda é motivo de discussão, com estudos atuais sugerindo cursos mais curtos de tratamento para melhorar a aderência e a tolerância. (19)

Na forma indeterminada da DC, o tratamento com benznidazol demonstrou aumentar a taxa de soroconversão negativa, sugerindo uma redução na carga parasitária. Além disso, evidências sugerem que o benznidazol exerce efeitos imunomoduladores benéficos, incluindo a atenuação da ativação imunológica e a melhora da funcionalidade das células T, mecanismos que podem contribuir para seus efeitos terapêuticos. (20) No entanto, na forma cardíaca da doença, as evidências sobre a eficácia do tratamento antiparasitário permanecem inconclusivas, com estudos apresentando resultados heterogêneos e a necessidade de investigações adicionais para elucidar seu real impacto na progressão da cardiomiopatia chagásica. (21)

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença de Chagas

2.1.1 Contexto histórico, epidemiologia e repercussões em saúde pública

A DC, também conhecida como tripanossomíase americana é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e é transmitida aos humanos por insetos triatomíneos. Historicamente, a DC estava confinada às áreas rurais da América Latina, onde permanece um problema significativo de saúde pública. (22) Epidemiologicamente, a DC passou de uma doença rural, transmitida por vetores, para um problema global de saúde pública. (23) Ao longo das últimas décadas grandes esforços controlaram a transmissão vetorial e transfusional da DC. (24)

Mesmo com o controle da transmissão vetorial, a mortalidade pela DC no Brasil continua elevada, variando conforme a região do país, com maior destaque para estados de Goiás, seguido pelo Distrito Federal e Minas Gerais. (25) Estima-se que mais de 90% das novas infecções não sejam diagnosticadas e que até 70% das pessoas infectadas desconheçam o diagnóstico de DC. Atualmente a principal forma de transmissão é a oral, seguida pela vetorial e vertical. (1,26)

Apesar desses esforços, a DC continua sendo uma doença tropical negligenciada com morbidade e mortalidade significativas. A fase crônica pode levar a complicações cardíacas e gastrointestinais graves, contribuindo para seu impacto na saúde pública. Vigilância contínua, estratégias de diagnóstico e tratamento e abordagem dos determinantes sociais da saúde são cruciais para reduzir os impactos da doença. (27)

2.1.2 Forma crônica da doença de Chagas

A fase crônica da DC é caracterizada por um amplo espectro de apresentações clínicas, incluindo a forma indeterminada, cardíaca, digestiva e cardiodigestiva. A forma indeterminada é assintomática e pode persistir por toda a vida. Ela é marcada pela presença de anticorpos contra *Trypanosoma cruzi*, ausência de sintomas e ausência de alterações eletrocardiográficas, em radiografia de tórax e em estudo

radiológico do trato gastrointestinal. No entanto, até 40% dos indivíduos nesta fase podem progredir para formas sintomáticas. (20)

A forma cardíaca é a manifestação sintomática mais comum e grave da DC, afetando de 20 a 30% dos pacientes em sua forma crônica. (28) Caracteriza-se por anormalidades do sistema de condução cardíaco, arritmias e cardiomiopatia. Alterações patológicas incluem aumento de câmaras cardíacas, aneurismas apicais e fibrose miocárdica. A manifestação clínica inclui insuficiência cardíaca, eventos tromboembólicos e arritmias, com morte cardíaca súbita. (27)

A forma digestiva, menos comum que a cardíaca, caracteriza-se pelo desenvolvimento de megaesôfago e megacólon devido a danos no sistema nervoso entérico. Essa disfunção neural resulta em sintomas gastrointestinais, incluindo disfagia progressiva e constipação grave impactando a qualidade de vida dos pacientes. A forma cardiodigestiva é uma apresentação mista em que os pacientes apresentam sintomas cardíacos e digestivos. Essa forma é observada com menos frequência, mas representa um desafio clínico significativo devido ao impacto combinado em múltiplos sistemas orgânicos. (29)

2.1.2.1 Forma indeterminada

A forma crônica indeterminada (FCI) é caracterizada por sorologia positiva para *Trypanosoma cruzi* sem quaisquer sintomas clínicos ou sinais de lesão orgânica aparente. (6)

Essa fase é definida como um estágio da doença em que a avaliação clínica, radiografia de tórax, eletrocardiograma (ECG) e exames radiológicos contrastados do esôfago e cólon são normais. Entretanto investigações adicionais usando métodos complementares mais sofisticados e sensíveis, como o ecocardiograma, teste de esforço cardiopulmonar, holter, cintilografia miocárdica e ressonância magnética cardíaca (RMC) podem mostrar alterações em um número substancial de pacientes afetados. O substrato anatômico e histopatológico da FCI são representados por lesões inflamatórias microscópicas focais, nas quais os parasitas raramente são encontrados pelos métodos histológicos comuns. (30,31)

Devido ao acesso limitado ao esôfago e ao cólon nos exames, a maioria dos pacientes não é mais avaliada por meio da esofagografia ou enema opaco, exames considerados padrão-ouro no diagnóstico do acometimento gastrointestinal. Além disso, exames invasivos e desconfortáveis, como a colonoscopia, fornecem poucas informações práticas e úteis para o manejo clínico de pacientes assintomáticos. (6)

Dessa forma, em termos práticos, pacientes com DC, ECG normal e ausência de sintomas digestivos são classificados como "sem cardiopatia aparente" ou, em alguns casos, como portadores da FCI, mesmo na ausência de uma avaliação complementar do sistema digestivo. (31)

Outro aspecto a ser considerado é que a presença de alterações inespecíficas menores no ECG não necessariamente indica presença de cardiomiopatia. Assim, a presença isolada de desvio do eixo elétrico para a esquerda, baixa voltagem, alterações secundárias da repolarização ventricular, bradicardia sinusal com frequência cardíaca maior ou igual a 40 batimentos por minuto, taquicardia sinusal, bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, bloqueio atrioventricular de primeiro grau e extrassístole ventricular isolada no ECG pode não estar necessariamente ligada ao acometimento cardíaco decorrente da DC. (32)

A FCI pode persistir por muitos anos ou mesmo por toda a vida. No entanto, os pacientes podem eventualmente progredir para cardiomiopatia chagásica crônica ou acometimento gastrointestinal. Os fatores que determinam a progressão da FCI para a cardíaca não são totalmente compreendidos, mas podem envolver fatores genéticos, imunológicos e ambientais. (31)

2.1.2.2 Forma cardíaca

A cardiomiopatia chagásica tem um amplo espectro de apresentações clínicas, variando desde pacientes assintomáticos até pacientes com disfunção ventricular importante, arritmias ventriculares, fenômenos embólicos e morte súbita. (3) A fisiopatologia da cardiomiopatia chagásica envolve múltiplos mecanismos complexos

e ainda não totalmente esclarecidos, com destaque para quatro fatores principais: lesão tecidual direta pelo *Trypanosoma cruzi*, mecanismos imunológicos, disautonomia e lesões microvasculares. (33)

Os critérios diagnósticos para envolvimento cardíaco incluem achados clínicos, eletrocardiográficos e de imagem. As alterações eletrocardiográficas mais típicas do paciente com cardiomiopatia chagásica são bloqueio do ramo direito (BRD), com ou sem bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDAS), bloqueios atrioventriculares, em especial o bloqueio atrioventricular total (BAVT), extrassístoles ventriculares (ESV) polimórficas e taquicardias ventriculares (TV). (34)

O ecocardiograma permite avaliar a função ventricular e a presença de alterações estruturais, como a dilatação do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica e diastólica e aneurismas ventriculares, frequentemente localizados no ápice do ventrículo esquerdo. (Figura 1) (35) Já a RMC é um exame que pode fornecer informações mais detalhadas sobre a extensão da fibrose miocárdica, sendo útil para estimar o prognóstico do paciente. (36)



Figura 1 - Aneurisma apical em paciente com doença de Chagas e fração de ejeção preservada. Fonte: autor

Além dos exames de imagem, outros testes podem ser utilizados para avaliar a função cardíaca do paciente, como o teste ergométrico, que é indicado para detectar arritmias durante o esforço e medir a capacidade funcional. O Holter de 24 horas ajuda a identificar arritmias, muitas vezes presentes em fases iniciais da doença. (37)

A cardiomiopatia chagásica pode manifestar-se clinicamente como insuficiência cardíaca, particularmente na presença de disfunção ventricular. No entanto, também pode se apresentar por meio de arritmias ventriculares e supraventriculares ou como eventos tromboembólicos isolados, mesmo na ausência de disfunção ventricular. Os sintomas variam desde palpitações e síncope até sinais de insuficiência cardíaca, como dispneia, intolerância ao exercício e congestão sistêmica. A apresentação clínica da cardiomiopatia chagásica pode simular a doença arterial coronária e a cardiomiopatia dilatada idiopática, muitas vezes levando a diagnósticos incorretos, na ausência da suspeita clínica adequada. (33,38)

O prognóstico dos pacientes com a cardiomiopatia chagásica varia de acordo com o grau de acometimento cardíaco estrutural e a presença de complicações. A gravidade da disfunção do ventrículo esquerdo constituiu o principal fator de pior prognóstico. As arritmias ventriculares complexas, como extrassístoles ventriculares frequentes, em especial as polimórficas, e as taquicardias ventriculares sustentadas ou não sustentadas, aumentam significativamente o risco de morte súbita cardíaca, a complicação mais temida da DC. (39)

Outro fator que piora o prognóstico do paciente com DC é a embolia sistêmica, que pode ocorrer devido à formação de trombos intracardíacos em áreas de aneurisma, resultando em complicações graves como acidente vascular cerebral (AVC) ou tromboembolismo pulmonar (TEP). (40)

2.1.3 Tratamento antiparasitário específico

O tratamento antiparasitário específico com o benzonidazol tem o seu papel bem estabelecido na fase aguda da infecção e nos casos de reativação da DC em pacientes imunossuprimidos. (16) No entanto, seu uso na forma crônica da doença, especialmente na cardiomiopatia chagásica, ainda é motivo de debate.

O benzonidazol foi explorado em vários estudos, com resultados conflitantes quanto ao seu impacto nos desfechos clínicos. (18–20,41–43) Outras medicações, como o posaconazol foram testadas na fase crônica da DC, sem mostrar superioridade significativa em relação ao benzonidazol no longo prazo. (44,45)

O estudo BENEFIT, um estudo randomizado, multicêntrico, avaliou o benzonidazol em pacientes com cardiomiopatia chagásica. Os resultados demonstraram que, embora o benzonidazol tenha reduzido significativamente a parasitemia, conforme evidenciado pela conversão da reação em cadeia da polimerase (PCR), essa redução não se traduziu na redução de desfechos clínicos. (18)

Em contraste, um ensaio clínico não randomizado de Viotti et al. com a inclusão de 566 pacientes demonstrou que o tratamento com benzonidazol foi associado à redução da progressão da DC. (42)

Estudo de coorte do grupo SaMi-Trop concluiu que pacientes previamente tratados com benzonidazol tiveram maior redução da parasitemia, menor mortalidade e menos marcadores de acometimento cardíaco grave após dois anos de seguimento, sugerindo benefícios potenciais se usado em fases crônicas iniciais. No entanto, esses resultados precisam ser interpretados com cautela devido à natureza observacional do estudo. (41)

Outro aspecto importante com relação ao uso do benzonidazol na forma crônica são seus efeitos adversos, que podem limitar a adesão ao tratamento, especialmente em pacientes mais idosos e com outras comorbidades. Os efeitos colaterais mais comuns incluem reações cutâneas, neuropatias periféricas e sintomas gastrointestinais, o que pode exigir a interrupção do tratamento em alguns casos. (46)

Assim, embora o benzonidazol seja eficaz na redução da carga parasitária com impacto potencial na progressão para a forma cardíaca, sua utilidade em melhorar desfechos clínicos na cardiopatia chagásica permanece incerta. A abordagem terapêutica dessa forma da doença continua sendo, em grande parte, focada no manejo das complicações cardíacas, como insuficiência cardíaca e arritmias, com o tratamento antiparasitário sendo considerado uma opção complementar. (20)

2.2 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma historicamente desempenha um papel essencial na avaliação da doença de Chagas, sendo amplamente utilizado no diagnóstico, monitoramento e estratificação de risco de pacientes. Pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica podem se apresentar com ampla gama de alterações eletrocardiográficas que podem refletir processos patológicos subjacentes, como fibrose miocárdica, inflamação crônica e remodelamento ventricular. Os achados eletrocardiográficos são

frequentemente os primeiros sinais de envolvimento cardíaco, mesmo em pacientes assintomáticos.(34)

As alterações no ECG em pacientes com DC variam desde anormalidades discretas a padrões mais complexos de distúrbios de condução e arritmias ventriculares e supraventriculares. Entre as mais típicas estão os bloqueios de ramo, especialmente o bloqueio do ramo direito, frequentemente acompanhado do bloqueio divisional ântero-superior esquerdo. (Figura 2) Esses padrões são marcadores precoces de fibrose miocárdica, particularmente nas paredes inferolateral e inferosseptal do VE. (47)

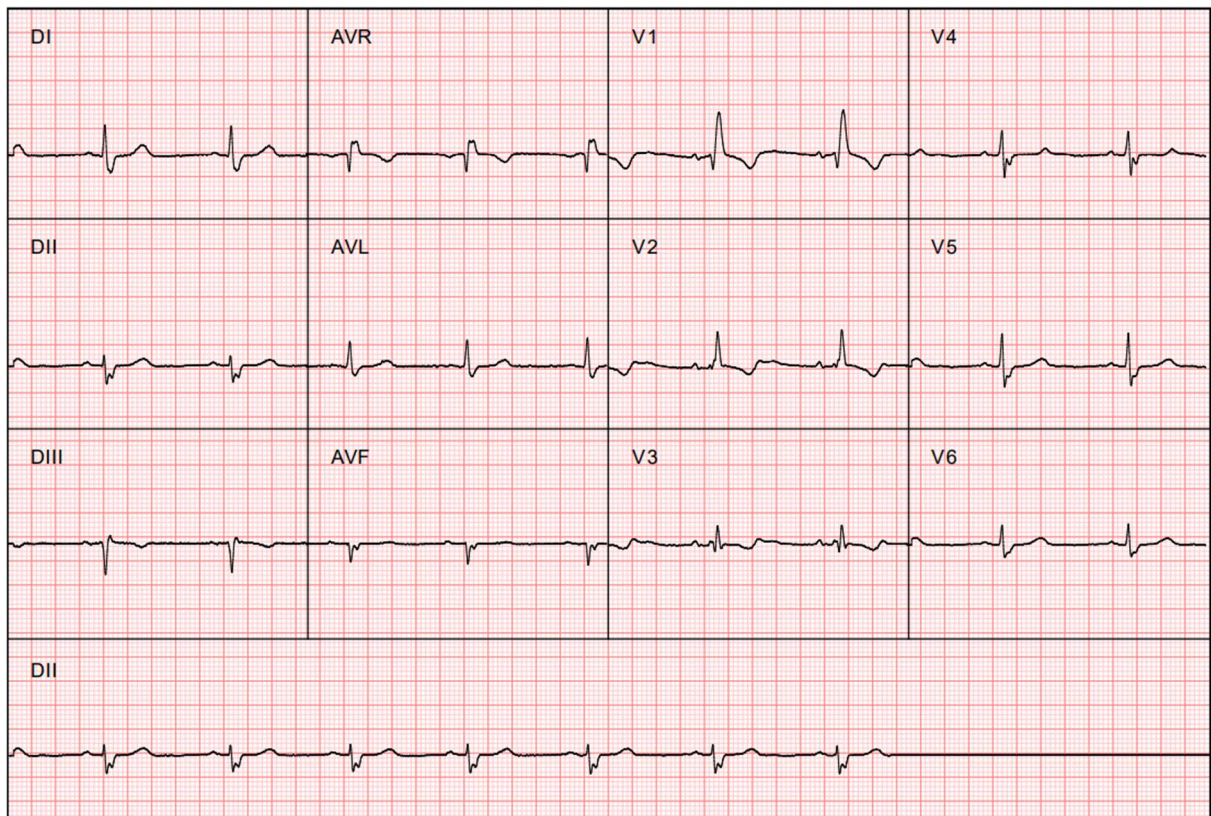


Figura 2 - Eletrocardiograma de paciente com doença de Chagas apresentando bloqueio de ramo direito com bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BRD + BDAS). Fonte: Telessaúde - UFMG

Pacientes com formas mais avançadas da doença podem apresentar baixa voltagem do QRS, sendo esta associada a fibrose extensa do miocárdio. Adicionalmente, arritmias ventriculares, como extrassístoles ventriculares frequentes e taquicardias ventriculares não sustentadas, estão frequentemente associadas e refletem a instabilidade elétrica do miocárdio. Essas arritmias estão intimamente relacionadas ao

risco de morte súbita cardíaca e à necessidade de dispositivos como cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) para prevenção secundária. (48)

Alterações no intervalo PR como o prolongamento do intervalo devido a bloqueios atrioventriculares de grau variável e no segmento ST-T, incluindo inversões e depressões do segmento ST, são comumente observadas, podendo estar relacionada a áreas de inflamação ou isquemia miocárdica. A disfunção do nó sinusal, que pode se manifestar como bradicardia sinusal ou pausas sinusais, também é uma característica marcante em pacientes com doença cardíaca mais avançada.(49)

Dado o seu baixo custo e disponibilidade, o ECG é particularmente valioso como ferramenta diagnóstica e de acompanhamento, além de ser um método não invasivo. Em áreas endêmicas, o ECG desempenha um papel importante na triagem de pacientes assintomáticos, permitindo a detecção precoce de alterações que indicam envolvimento cardíaco subclínico. Até 70% dos pacientes com doença de Chagas crônica apresentam anormalidades eletrocardiográficas, mesmo na ausência de sintomas clínicos ou disfunção cardíaca evidente. (50)

Com relação ao prognóstico, algumas alterações específicas no ECG são fortemente associadas a desfechos adversos. Pacientes com múltiplas alterações eletrocardiográficas, como bloqueios de ramo associados a extrassístoles ventriculares frequentes, apresentam um risco significativamente maior de desenvolver insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares complexas. O escore de Rassi (Figura 3), um modelo de estratificação de risco amplamente utilizado e que incorpora características clínicas e alterações eletrocardiográficas, como taquicardia ventricular não sustentada e baixa voltagem no ECG como marcadores prognósticos importantes em prever a mortalidade em pacientes com DC. (51)

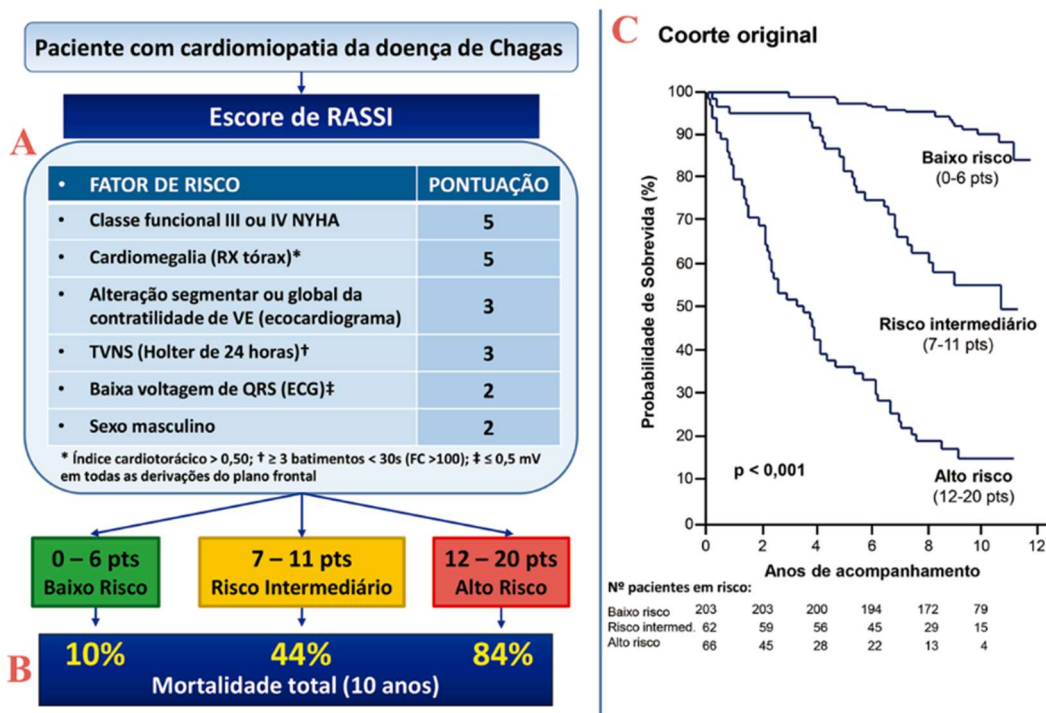


Figura 3 - Escore de Rassi. Fonte: Diretriz da SBC sobre Diagnóstico e Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas – 2023

O ECG também é usado como uma ferramenta complementar na avaliação de disfunções ventriculares subclínicas. Em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada, a presença de alterações como BRD e extrasístolia ventricular frequente pode preceder manifestações clínicas, indicando a necessidade de investigação adicional com métodos mais sensíveis, como o ecocardiograma com *speckle tracking strain*. Além disso, a combinação do ECG com biomarcadores, como o NT-proBNP, tem melhorado a identificação precoce de pacientes em risco de progressão para cardiomiopatia chagásica estabelecida. (52)

O monitoramento periódico do ECG é parte essencial no acompanhamento de pacientes com DC. Alterações no traçado eletrocardiográfico ao longo do tempo são frequentemente indicativas de progressão da doença, mesmo em pacientes com FEVE preservada. Isso é particularmente relevante para identificar candidatos ao implante de CDI ou terapia de ressincronização cardíaca. A integração do ECG com técnicas de imagem avançadas e ferramentas de inteligência artificial tem sido investigada como uma abordagem promissora para melhorar a estratificação de risco e personalizar o manejo de pacientes. (53)

Embora o ECG seja uma ferramenta amplamente utilizada, algumas limitações do método devem ser consideradas. A especificidade limitada de algumas alterações eletrocardiográficas pode levar a diagnósticos equivocados, especialmente em áreas de baixo nível socioeconômico onde outras condições como hipertensão arterial com tratamento subótimo são também prevalentes. Além disso, a interpretação do ECG em áreas remotas e com carência de especialistas requer treinamento adequado de profissionais para garantir precisão diagnóstica. (54)

Avanços tecnológicos, como algoritmos de análise automatizada de ECG e integração com big data, têm o potencial de transformar o uso do ECG na doença de Chagas, permitindo uma detecção mais precoce e uma abordagem mais individualizada para o manejo clínico. Estudos futuros devem se concentrar na padronização da interpretação do ECG e na validação de novas ferramentas que aprimorem sua aplicabilidade clínica. (55)

2.3 Ecocardiograma

2.3.1 Papel do ecocardiograma na avaliação da função cardíaca

O ecocardiograma (ECO) é um exame de imagem essencial na cardiologia, permitindo a avaliação detalhada da estrutura e função cardíaca. Utilizando ondas de ultrassom, ele proporciona imagens em tempo real do coração, com alta resolução e de forma não invasiva, sendo o método de escolha para o diagnóstico e acompanhamento de várias condições cardiológicas, em especial na insuficiência cardíaca (IC). (56)

Comparado a outros métodos de imagem, como a RMC e a tomografia computadorizada (TC), o ecocardiograma oferece diversas vantagens. Ele é relativamente disponível e de baixo custo, acessível e não envolve radiação ionizante ou uso de contraste, o que o torna seguro para reavaliações frequentes. Além disso, pode ser realizado à beira do leito, em unidades de emergência, terapia intensiva ou em consultórios, oferecendo uma resposta rápida e eficiente ao paciente e equipe médica assistente. (57)

Em pacientes com IC, o ecocardiograma tem um papel crucial, fornecendo uma avaliação dinâmica da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo,

fundamental para o manejo clínico. Embora a RMC seja considerada o padrão-ouro para certas avaliações, como a quantificação do volume ventricular e da massa miocárdica, o ecocardiograma oferece uma combinação única de acessibilidade e informações funcionais em tempo real. (56) O ecocardiograma possibilita, por exemplo, o cálculo da FEVE (Figura 4), dado essencial para classificar os pacientes com insuficiência cardíaca em diferentes fenótipos e direcionar o tratamento adequado. (58)

Outra técnica ecocardiográfica importante na avaliação cardiológica é a análise de *strain*, que possibilita a avaliação da deformação do miocárdio durante o ciclo cardíaco. Essa técnica é útil para detectar disfunções subclínicas, antes mesmo de a FEVE estar comprometida. O *strain* longitudinal global (GLS) é a forma mais amplamente utilizada de avaliação do *strain* para analisar a função sistólica, sendo especialmente importante na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca em estágios iniciais ou em outras condições como a cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. (59)

2.3.2 Papel da ecocardiografia na doença de Chagas

A ecocardiografia convencional é amplamente utilizada no diagnóstico, monitoramento e manejo de pacientes com DC, uma vez que ela possibilita a identificação precoce de alterações morfológicas e funcionais. (9)

Na DC, a avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) é especialmente relevante, pois é um indicador chave para o prognóstico. O método preconizado para essa avaliação é o método de Simpson, que estima FEVE a partir de imagens em duas projeções (apicais 4 e 2 câmaras), tanto na sístole como na diástole. Esse método utiliza o conceito de “discos empilhados”, em que o volume do ventrículo esquerdo é dividido em múltiplos discos para calcular a FEVE. Uma FEVE reduzida indica disfunção sistólica, indicador de mau prognóstico na DC. (60)

A análise da função diastólica (Figura 5) é igualmente importante, uma vez que a disfunção diastólica reflete a dificuldade do VE em se relaxar e encher adequadamente, podendo levar ao aumento das pressões de enchimento ventricular

e, conseqüentemente, congestão pulmonar e limitação da capacidade funcional. A avaliação da diástole é realizada com o auxílio do Doppler pulsado e do Doppler tecidual, com aferições tanto do fluxo de entrada do VE quanto da movimentação do anel mitral. Pelo Doppler pulsado, a avaliação do fluxo mitral permite obter as ondas E (enchimento rápido) e A (contração atrial), a relação E/A, o tempo de desaceleração da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico. Com o Doppler tecidual calcula-se a velocidade de movimentação do anel mitral durante a diástole (onda e') permitindo então o cálculo da relação E/e', que se correlaciona com as pressões de enchimento do VE e ajudam a identificar a redução da complacência ventricular, característica dos estágios avançados de disfunção diastólica. (61–63)

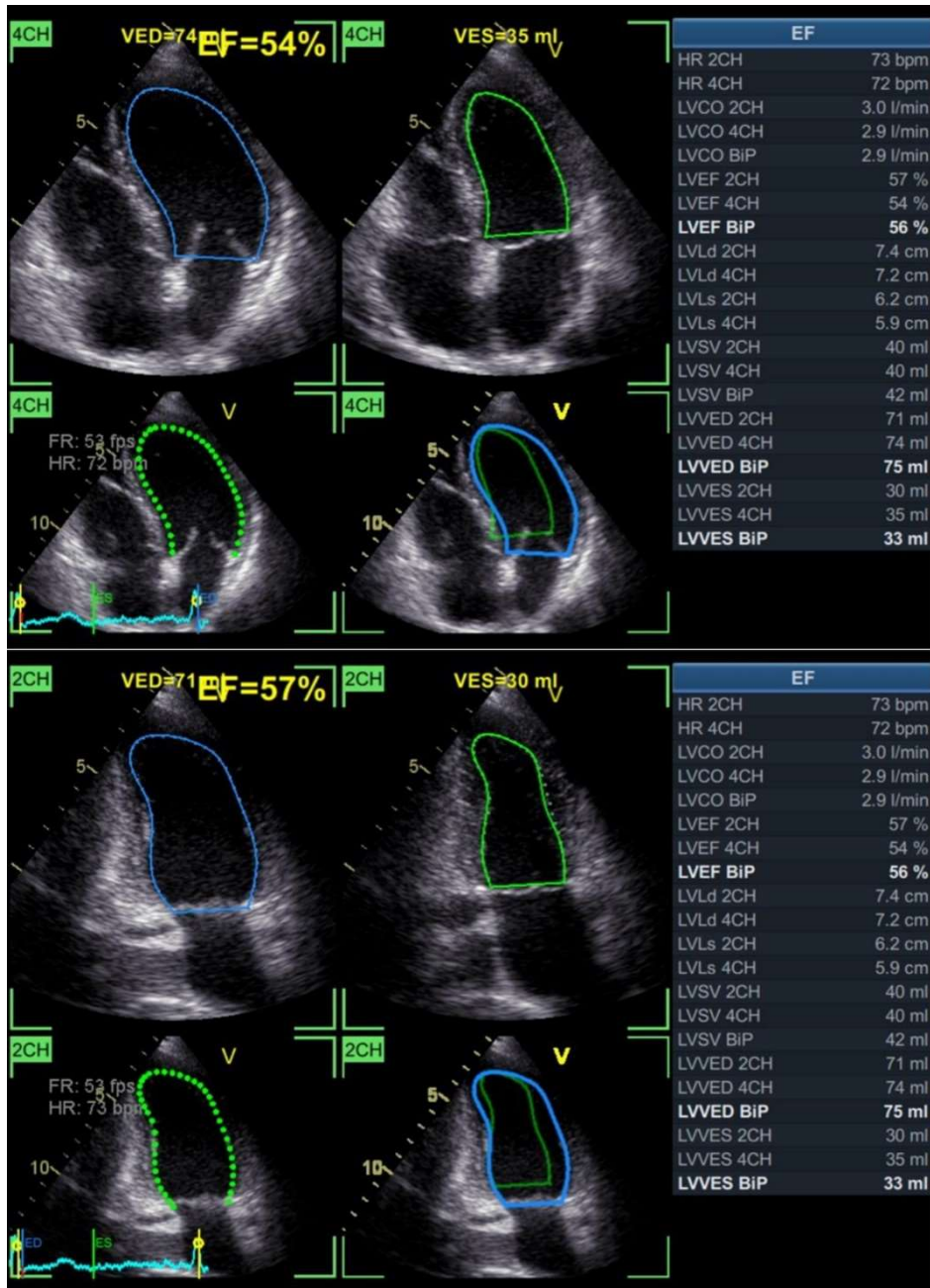


Figura 4 - Fração de ejeção calculada pelo método de Simpson no software EchoPAC. Fonte: autor

Outras informações importantes podem ser obtidas com a ecocardiografia convencional nos pacientes com DC, como dilatação de câmaras cardíacas, presença de disfunção do ventrículo direito (VD), estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), presença de alterações na contratilidade segmentar do VE e a presença de aneurismas ou trombos, em especial no segmento apical, típico da DC.

(64)

Além das técnicas convencionais, o *strain* bidimensional surge como método avançado que oferece uma análise mais precoce e sensível da função miocárdica do que as medidas tradicionais. O strain longitudinal global é especialmente sensível na detecção de disfunção sistólica subclínica, avaliando a deformação do VE ao longo da sístole. Em pacientes com DC, o GLS tende a se alterar mesmo antes que a FEVE sofra alterações perceptíveis, permitindo a identificação precoce de comprometimentos na função ventricular. (65)

O STS é o método de avaliação do *strain* bidimensional. Ele é realizado de maneira automatizada por um *software* que acompanha o movimento de padrões acústicos (*speckles*) no tecido miocárdico ao longo do ciclo cardíaco, fornecendo uma avaliação da deformação e da sincronização do miocárdio. O STS possibilita a identificação das áreas com alterações da deformação sistólica, oferecendo uma visão pormenorizada das regiões comprometidas pela doença. (30)

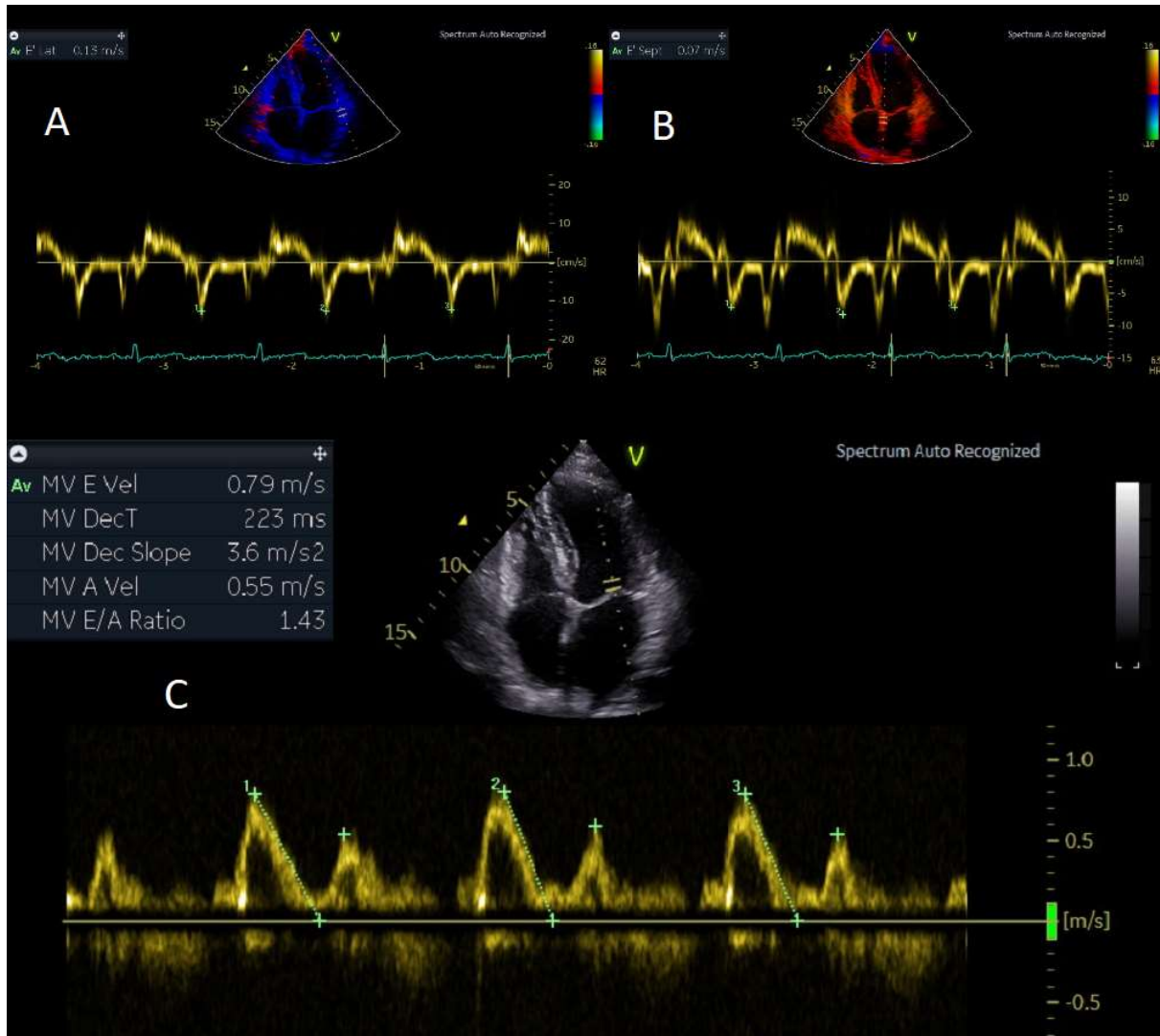


Figura 5 - Avaliação da diástole em paciente com doença de Chagas. A e B: Doppler tecidual do anel mitral e medidas dos valores de e' lateral (A) e septal (B). C: Avaliação do fluxo mitral durante a diástole com medidas das ondas E, A, relação E/A e tempo de desaceleração. Fonte: autor

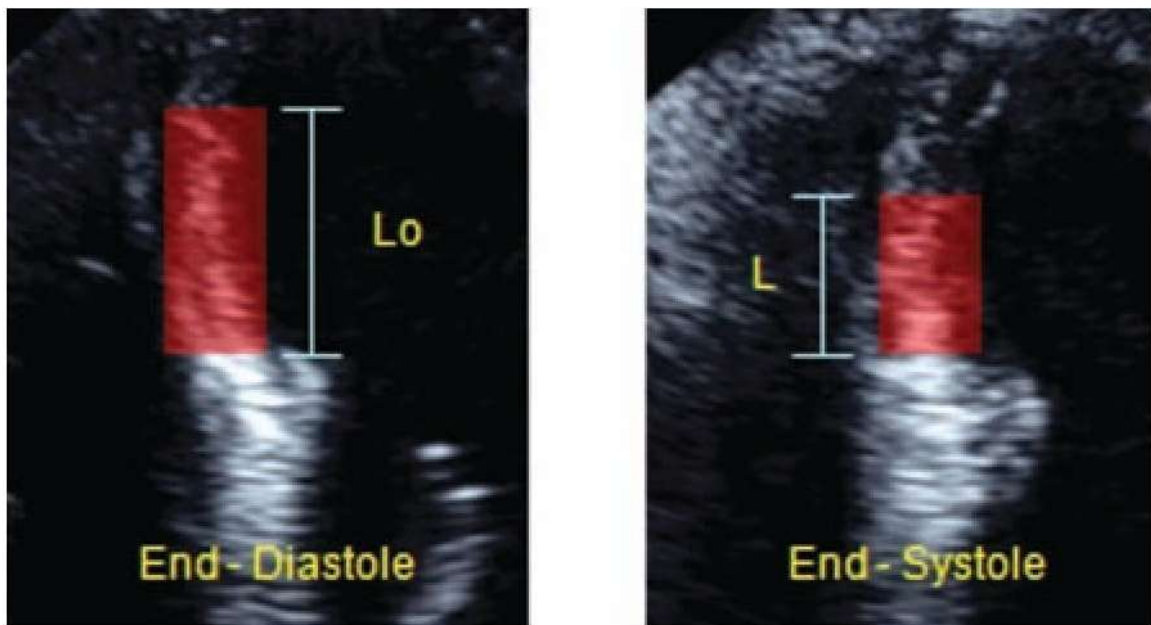
2.4 Strain

O *strain* miocárdico é uma medida da deformação regional e global do ventrículo, expressa como a porcentagem de mudança no comprimento do músculo em relação ao seu comprimento basal em uma direção específica (Figura 6). Essa técnica é particularmente útil na avaliação de disfunções cardíacas subclínicas, que podem não ser detectadas por métodos convencionais como a fração de ejeção. (66)

Fisicamente o *strain* miocárdico pode ser dividido em três componentes ortogonais: longitudinal, circunferencial e radial. O *strain* longitudinal mede o encurtamento das fibras miocárdicas ao longo do eixo longo do ventrículo, enquanto o *strain*

circunferencial avalia o encurtamento ao longo do eixo circunferencial do ventrículo. O *strain* radial, por sua vez, mede o espessamento da parede ventricular. (67)

A técnica de *speckle tracking strain* é amplamente utilizada para medir o *strain* miocárdico. Essa técnica rastreia os *speckles*, marcadores acústicos naturais, no miocárdio ao longo do ciclo cardíaco em imagens bidimensionais ou tridimensionais. O *strain* é calculado como a mudança percentual no comprimento de um segmento miocárdico em relação ao seu comprimento original. Por convenção, o encurtamento miocárdico durante a sístole é denotado por um valor negativo (–%), enquanto o alongamento ou espessamento é denotado por um valor positivo (+%). (68)



$$\text{Strain } (\varepsilon) = \frac{L - L_0}{L_0} = (\%)$$

Figura 6 - Representação do cálculo do strain. A deformação é definida como a mudança fracionária no comprimento quando comparado ao seu comprimento original. Arias-Godínez et al; 2010

O *strain* longitudinal global (GLS) é o parâmetro mais utilizado e é medido a partir das janelas apicais de 2, 3 e 4 câmaras no ecocardiograma. O *strain* circunferencial global (GCS) e o *strain* radial global (GRS) são medidos nas janelas do eixo curto do ventrículo esquerdo. O GLS é um índice global da função longitudinal do ventrículo

esquerdo e tem sido estudado em várias condições, tanto em crianças quanto em adultos. (69)

A reprodutibilidade do *strain* longitudinal global é aceitável quando medida na mesma plataforma de ultrassom, mas oferece problemas quando medida em diferentes plataformas, mesmo com esforços conjuntos de padronização pela American Society of Echocardiography (ASE) e a European Association of Cardiovascular Imaging. O *strain* radial não é rotineiramente utilizado devido à sua baixa reprodutibilidade. (70)

A redução do *strain* longitudinal e circunferencial pode indicar disfunção contrátil precoce em pacientes com função sistólica aparentemente preservada. Portanto, a avaliação do *strain* miocárdico pode ter implicações clínicas. (71)

2.4.1 Evolução do *strain* na ecocardiografia

A técnica do *strain* na ecocardiografia tem suas raízes na busca contínua por métodos mais avançados e precisos para avaliar a função cardíaca. Desde os primeiros passos da ecocardiografia, a compreensão e possibilidade de avaliação da deformação miocárdica sempre foi um objetivo importante para a medicina, por proporcionar uma visão mais detalhada do comportamento das fibras cardíacas durante o ciclo cardíaco. No início, a ecocardiografia se limitava a imagens unidimensionais e bidimensionais que, embora úteis, não conseguiam captar nuances da contração e relaxamento do miocárdio. (72)

A partir das décadas de 1970 e 1980, com o desenvolvimento das técnicas Doppler e o avanço na qualidade das imagens ecocardiográficas, começou-se a explorar a possibilidade de avaliar não apenas a forma e o movimento, mas também a velocidade e a direção do fluxo sanguíneo e dos movimentos do tecido. Este período foi essencial para a criação de ferramentas que possibilitaram o cálculo da velocidade miocárdica, um passo crucial para o desenvolvimento posterior da análise de *strain*. (73)

A técnica do *strain*, tal como conhecida atualmente, começou a se desenvolver na década de 1990 com o uso de Doppler tecidual, que permitiu a medição do *strain* radial e longitudinal através da análise de velocidade e deslocamento das fibras miocárdicas (Figura 7). No entanto, as limitações do Doppler tecidual, como a dependência do

ângulo de incidência e as dificuldades em captar todos os segmentos cardíacos de maneira uniforme, incentivaram o surgimento de novos métodos. (74)

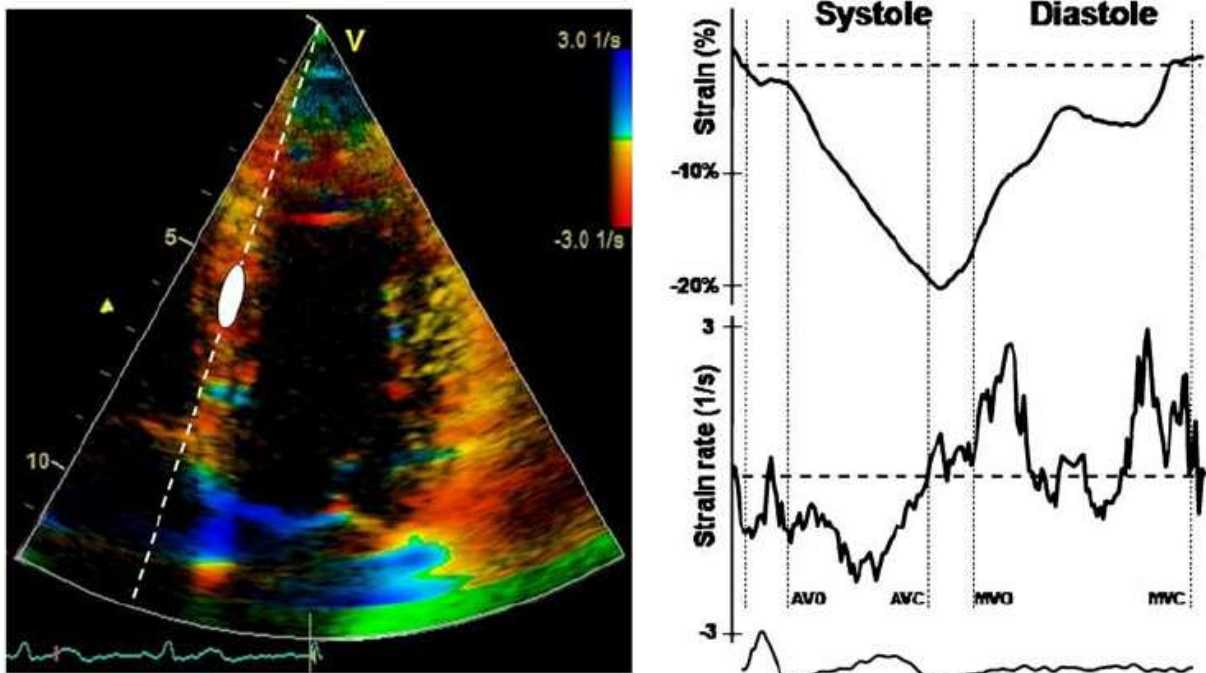


Figura 7 - Strain rate. À esquerda, imagem ecocardiográfica do VE com informações sobrepostas da taxa de deformação miocárdica codificadas por cores e posição marcada do volume da amostra. À direita, deformação longitudinal típica e traços da taxa de deformação da região miocárdica indicados à esquerda. Jurcut et al; 2008

Com o avanço da tecnologia digital e da computação, a última década do século XX trouxe a introdução do *speckle tracking* (rastreamento de pontos). Essa técnica se destacou por permitir a análise do *strain* de forma mais precisa e independente do ângulo, marcando uma evolução significativa na avaliação da função miocárdica. O *speckle tracking* foi revolucionário ao captar pequenos pontos naturais do tecido miocárdico e rastrear seus movimentos durante o ciclo cardíaco, oferecendo uma visão tridimensional da contração e relaxamento do coração. (75)

Nos anos 2000, o *strain* começou a ser amplamente adotado em estudos clínicos e na prática médica. Diversas pesquisas demonstraram sua utilidade na detecção precoce de disfunções cardíacas subclínicas, especialmente na cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos e em doenças como hipertensão e miocardiopatias. Com isso, o *strain* se tornou uma ferramenta valiosa na ecocardiografia moderna, proporcionando uma avaliação mais detalhada e precoce da função sistólica do VE e de outras câmaras cardíacas. (66,68)

Hoje, o uso do *strain* está consolidado como parte fundamental da ecocardiografia avançada, sendo considerado um marcador importante na cardiologia moderna. Além de continuar a evoluir, novas pesquisas estão em andamento para ampliar ainda mais sua aplicabilidade clínica e precisão, incluindo o desenvolvimento de algoritmos de inteligência artificial e *machine learning* que prometem revolucionar a análise de *strain*, tornando-a ainda mais acessível e eficiente. (76)

2.4.2 Conceitos físicos do *strain*

Na ecocardiografia o *strain* é uma medida da deformação do tecido cardíaco e baseia-se em princípios físicos fundamentais que descrevem a alteração no comprimento de um objeto sob força ou tensão. No caso do miocárdio, o *strain* representa a deformação resultante das forças geradas durante o ciclo cardíaco. Fisicamente, o *strain* (ϵ) é definido como a variação relativa do comprimento em relação ao comprimento inicial do tecido, conforme a equação:

$$\epsilon = \frac{\Delta L}{L_0} \times 100$$

onde ΔL é a diferença entre o comprimento final e inicial, e L_0 é o comprimento inicial do segmento avaliado. Essa relação é expressa em porcentagem, permitindo quantificar o grau de encurtamento, alongamento ou espessamento do tecido miocárdico. (77)

O *strain* miocárdico é dividido em três componentes principais que refletem as direções das fibras musculares do coração. O *strain* longitudinal mede o encurtamento das fibras ao longo do eixo longitudinal do ventrículo esquerdo, sendo predominante nas fibras subendocárdicas. O *strain* circunferencial (Figura 8) avalia o encurtamento das fibras que circundam o ventrículo esquerdo no plano transversal. Já o *strain* radial (Figura 9) mede o espessamento da parede ventricular, representando o movimento centrípeto das fibras miocárdicas. Esses três componentes fornecem uma avaliação detalhada da deformação miocárdica e da função ventricular.(78)

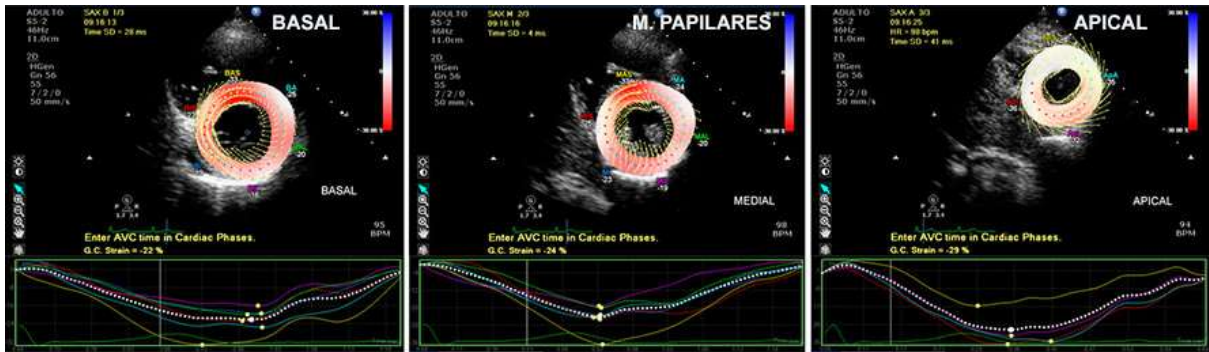


Figura 8 - *Strain* circunferencial do VE obtidos nos cortes paraesternais de eixo curto ao nível basal (ao nível da valva mitral), ao nível medial (na altura dos músculos papilares) e ao nível apical, sempre observando que a imagem fique o mais circular possível. Disponível em <https://blog.escolaecopeco.com.br>

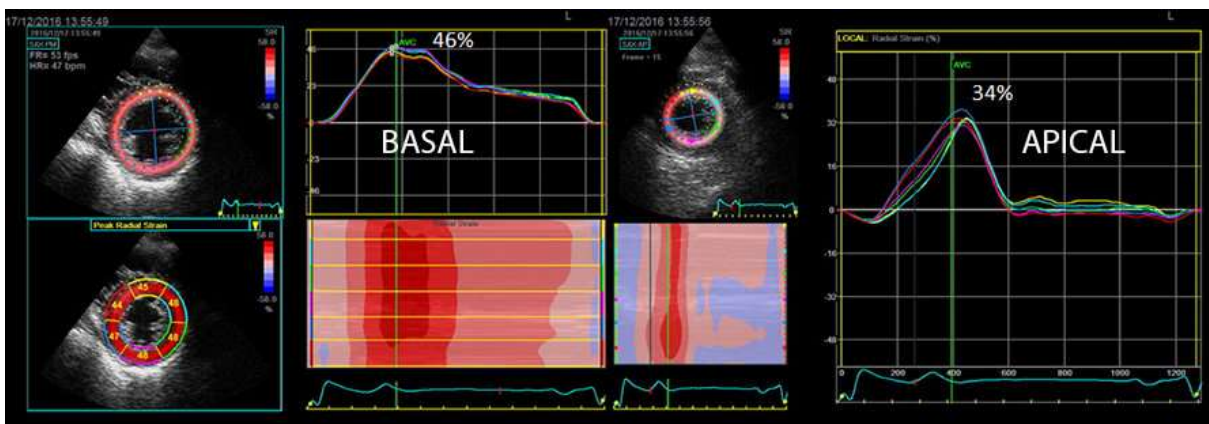


Figura 9 - *Strain* radial do VE obtido pelo eixo curto paraesternal. Na imagem da esquerda, o *strain* radial basal e na imagem da direita, o *strain* radial apical. Disponível em <https://blog.escolaecopeco.com.br>

Os conceitos físicos por trás do *strain* também envolvem princípios de cinemática e dinâmica do movimento cardíaco. O coração, sendo um órgão tridimensional, sofre movimentos complexos de rotação, torção e encurtamento, que contribuem para a geração de forças durante a sístole e o relaxamento durante a diástole (Figura 10). O rastreamento dessas deformações são analisados por algoritmos para calcular a magnitude e direção do *strain*. (79)

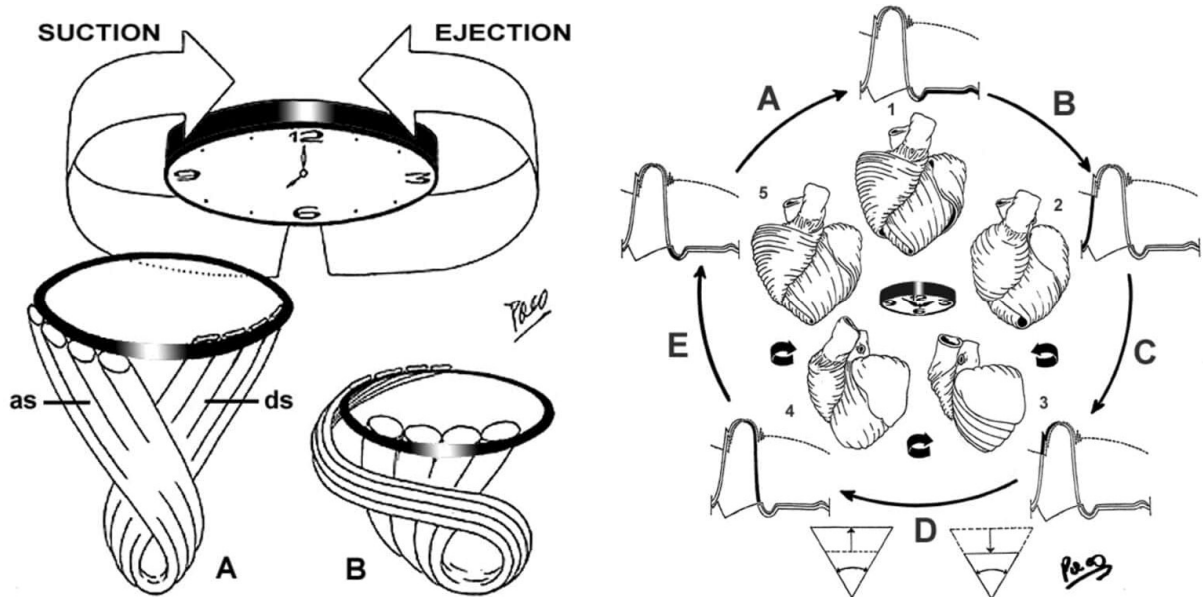


Figura 10 - Deformação decorrente da torção ventricular, com rotação basal em sentido horário e a rotação apical em sentido anti-horário pode ser avaliada pela magnitude da rotação em graus. Fonte: Torrent-Guasp et al; 1998

2.4.3 Speckle Tracking Strain

O *speckle tracking strain* é a técnica mais utilizada para medir de forma precisa a deformação miocárdica. Essa abordagem se diferencia da avaliação do Doppler tecidual pela sua independência em relação ao ângulo do feixe ultrassônico e pela capacidade de capturar movimentos tridimensionais do coração durante o ciclo cardíaco. Por meio de *software*, o *speckle tracking* rastreia o deslocamento de "speckles", que são padrões acústicos únicos gerados pela interação dos ecos ultrassônicos com as microestruturas cardíacas (Figura 11). (80)

Esses *speckles* não correspondem a estruturas anatômicas específicas, sendo na verdade resultado da interferência de ecos ultrassônicos refletidos por estruturas microacústicas heterogêneas no miocárdio, como miofibrilas, colágeno e outros componentes do tecido cardíaco. Sua estabilidade relativa permite que o rastreamento do *software* identifique alterações precisas na posição desses pontos entre quadros sucessivos de uma sequência de imagens ecocardiográficas. O rastreamento é particularmente eficaz em imagens bidimensionais, permitindo a análise detalhada do comportamento miocárdico em diversas direções. (81)

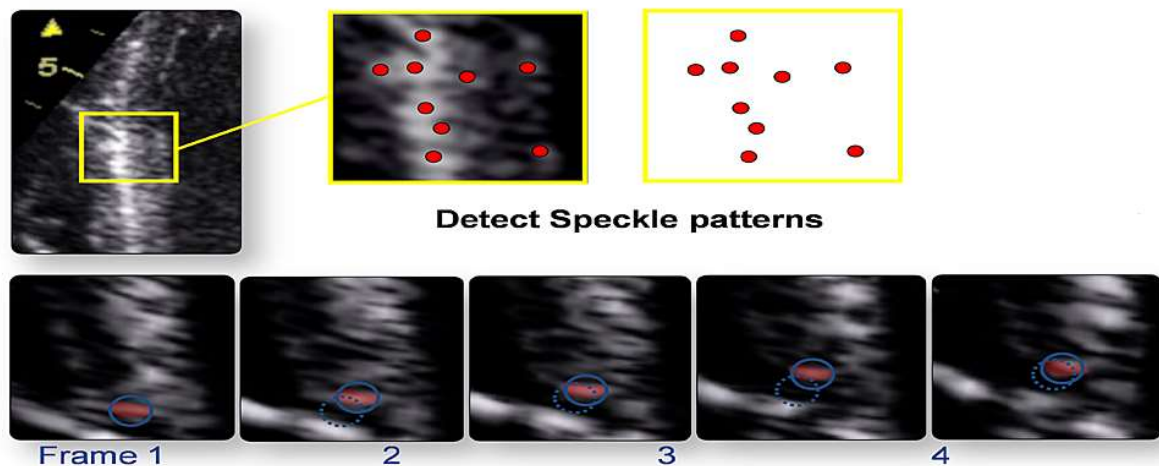


Figura 11 - Detecção do padrão de *speckle* de quadros bidimensionais (2D) consecutivos, caracterizando o movimento miocárdico por “tagging” acústico natural. Fonte: Murtaza et al; 2017

O processo de rastreamento dos *speckles* se inicia com a identificação dos limites endocárdico e epicárdico, que podem ser traçados de maneira manual ou automática a depender do aparelho, e à subsequente divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos, conforme modelos anatômicos padronizados. Em seguida, o algoritmo rastreia o movimento dos *speckles* ao longo do ciclo cardíaco, gerando curvas temporais que descrevem a deformação de cada segmento miocárdico. O cálculo dessa deformação proporciona uma visão detalhada da mecânica miocárdica, incluindo movimentos de rotação, torção e deslocamento segmentar, permitindo a compreensão da função ventricular global (Figura 12). (82)

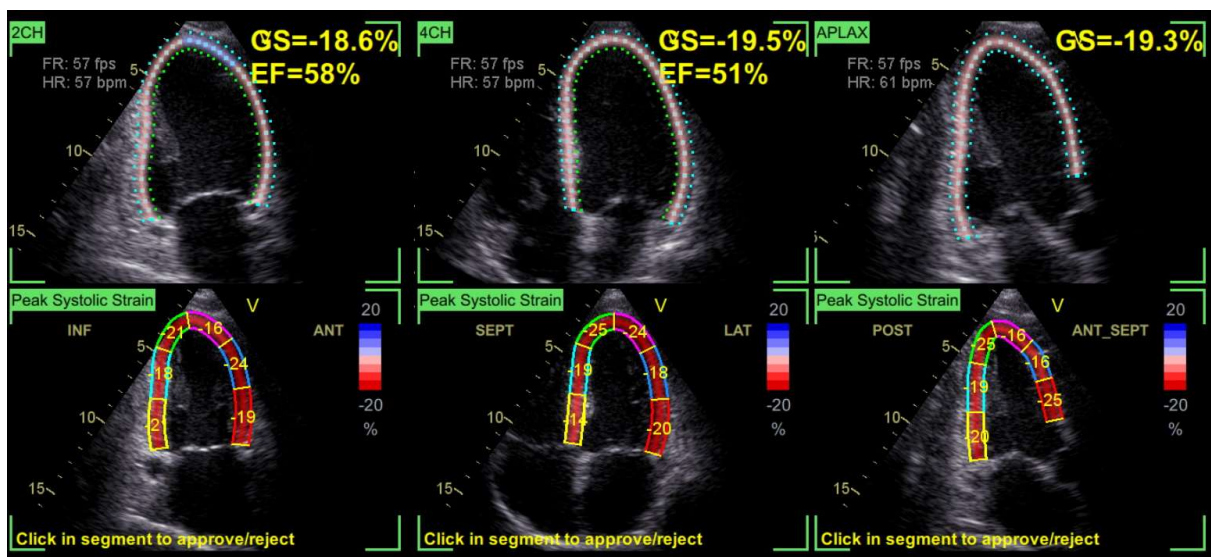


Figura 12 - *Strain* longitudinal dos cortes de duas, quatro e três câmaras. Fonte: autor

A precisão do *speckle tracking* é influenciada por fatores como a qualidade das imagens, a estabilidade dos *speckles* e a taxa de quadros (*frame rate*) utilizada, que deve equilibrar resolução temporal e espacial. Para uma adequada análise, deve-se obter idealmente imagens com um *frame rate* de 40 a 90 quadros por segundo e a diferença entre o *frame rate* e a frequência cardíaca do paciente deve ser a menor possível. Essa combinação de fatores aumenta a confiabilidade e robustez da técnica, especialmente em comparação com métodos como o Doppler tecidual, que é dependente do ângulo do feixe ultrassônico e apresenta limitações para capturar adequadamente todos os segmentos cardíacos. (83)

O *strain* longitudinal global pode ser representado de maneira prática e integrada por meio de um diagrama gerado automaticamente por software. Esse processo compila as análises realizadas a partir dos três cortes apicais (duas, três e quatro câmaras), segmentando o ventrículo esquerdo em 17 partes, que são organizadas em um formato de bull's eye (Figura 13). (67)

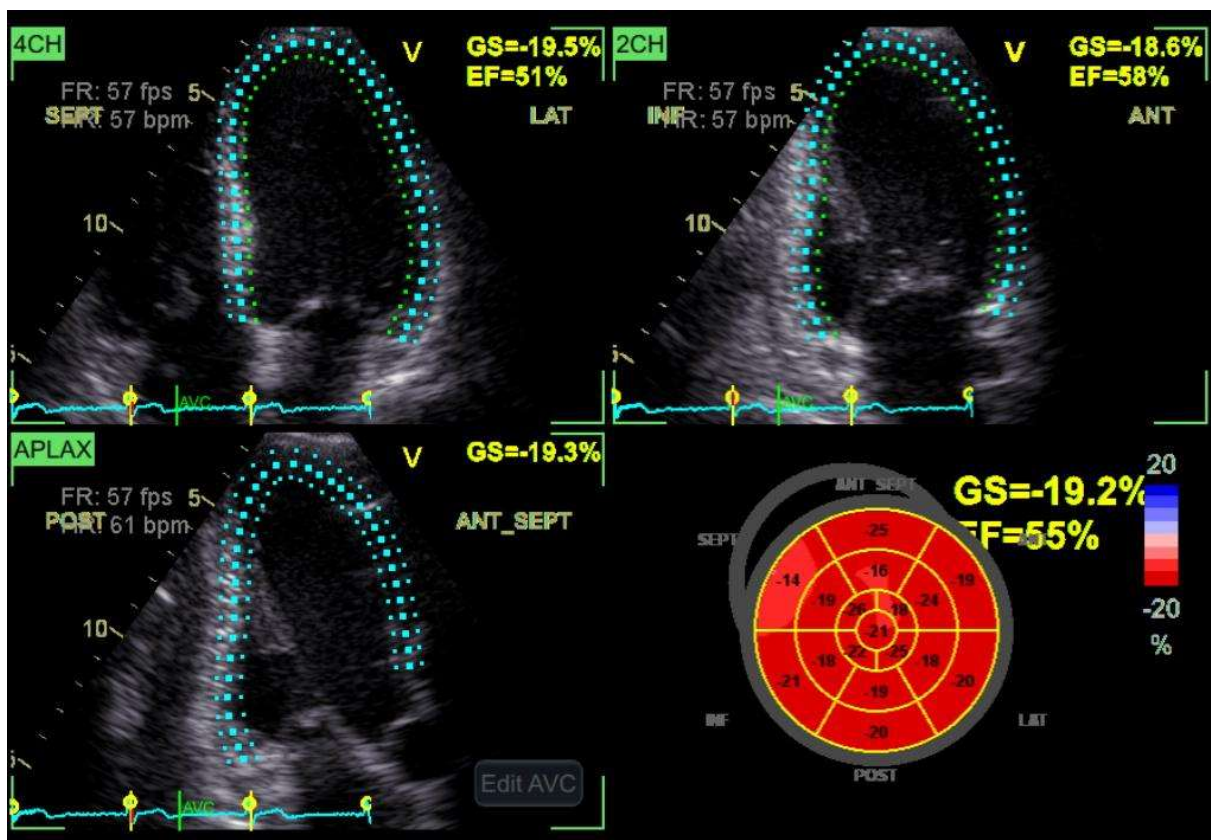


Figura 13 - *Strain* global longitudinal com representação de *Bull's eye* no quadrante inferior direito. Fonte: autor

Apesar de suas vantagens em relação aos outros métodos, o STS apresenta algumas limitações ao seu uso. A qualidade das imagens ecocardiográficas é um dos principais fatores que afetam a acurácia dos resultados, uma vez que a presença de artefatos, baixa resolução espacial ou acústica insuficiente pode comprometer o rastreamento dos *speckles*. Além disso, a taxa de quadros ideal para a análise ainda é motivo de debate, já que taxas muito altas podem melhorar a resolução temporal, mas prejudicar o rastreamento dos *speckles* que praticamente não se movimentam, causando instabilidade matemática no algoritmo. Por outro lado, taxas mais baixas podem comprometer a avaliação de movimentos rápidos, especialmente durante a sístole. Diferenças entre plataformas de ultrassom também limitam a reprodutibilidade dos resultados. (80,84)

Outra consideração importante é a necessidade de treinamento adequado para o operador, já que a precisão do rastreamento depende da correta delimitação dos contornos miocárdicos e da seleção de parâmetros de análise apropriados. Apesar dos avanços em algoritmos automáticos, a análise de *strain* ainda requer validação e revisão manual em muitos casos, o que pode gerar variabilidade intra e interobservador. Além disso, o STS pode não ser aplicável em pacientes com exames subótimos devido a condições como obesidade ou doenças pulmonares que dificultam a obtenção de imagens ecocardiográficas de qualidade. (85)

2.4.4 Speckle tracking strain na doença de Chagas: Revisão dos principais estudos

Na DC, em especial nos pacientes sem cardiopatia aparente, a avaliação do *strain* tem importante papel, permitindo o diagnóstico precoce de alterações subclínicas não diagnosticadas pelos métodos convencionais. A **tabela 1** sumariza os principais estudos que aplicaram o método na DC.

AUTOR / ANO	Nº PACIENTES	TIPO DO STRAIN	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	PRINCIPAIS ACHADOS
	98		Forma indeterminada e forma cardíaca	Alteração precoce do <i>strain</i> radial pelo

Garcia Alvarez (2011) (86)		<i>Speckle Tracking strain</i>		STS, em pacientes com a forma indeterminada.
Barbosa (2014) (11)	116	<i>Speckle Tracking strain</i>	Forma indeterminada	SGL reduzido em paredes inferior e ínfero lateral e o <i>strain</i> radial reduzido em vários segmentos, nos pacientes com a forma indeterminada em relação aos controles.
Gomes (2016) (87)	168	<i>Speckle Tracking strain</i>	Forma indeterminada e forma cardíaca com envolvimento eletrocardiográfico	Pacientes com mais fibrose à RMC, mesmo com FEVE normal, apresentavam STS mais reduzidos.
Barros (2016) (88)	62	<i>Speckle Tracking strain</i>	Pacientes com doença de Chagas, distribuídos em dois grupos: 34 sem CDI e 28 com CDI.	STS e DM acrescentam informações à estratificação de riscos em pacientes com DC, podendo auxiliá-los à indicação do implante do CDI.

Lima (2016) (89)	131	<i>Speckle Tracking strain</i>	Pacientes divididos em 04 grupos: FEVE e ECG normais, FEVE normal e ECG alterado, FEVE entre 31 e 54 % e FEVE ≤ 30	<i>Strain</i> reduzido em paredes inferior e ínfero lateral no grupo 3 e inferior no grupo 2, comparados ao grupo-controle.
Santos (2019) (90)	112	<i>Speckle Tracking strain</i>	Miocardiopatia Chagásica e idiopática	O SGL < -12 associado com desfecho composto (morte, internação por IC e transplante cardíaco) em 24 % dos pacientes em seguimento médio de 18,2 meses.
Nunes (2019) (91)	850	<i>Speckle Tracking strain</i>	Forma indeterminada e forma cardíaca	O SGL dos pacientes foram divididos em tercís < 10 , > 10 e < 17 e > 17 . O segundo tercil apresentou diminuição do SGL a despeito do ecocardiograma e NT-Pro BNP normais.
Cianciulli (2020) (92)	45		Forma indeterminada	O SGL foi menor no grupo com doença de

		<i>Speckle Tracking strain</i>		Chagas em relação ao grupo controle (saudável), podendo estar associado a predição doença cardíaca.
Gomes-Ochoa (2022) (13)	1222	<i>Speckle Tracking strain</i>	Meta-análise: miocardiopatia chagásica, indeterminada e controle	O SGL foi menor no grupo com cardiopatia chagásica em relação ao grupo controle e forma indeterminada. Não houve diferença estatística significativa entre o SLG da forma indeterminada e os pacientes controle, mas houve diferença significativa nos segmentos médio e basal da parede inferosseptal.
Echeverría (2022) (93)	177	<i>Speckle Tracking strain</i>	Forma cardíaca e forma indeterminada	O SGL apresentou incremento prognóstico à FEVE e à relação E/e' com os desfechos mortalidade,

necessidade de transplante ou necessidade de dispositivos de assistência ventricular

Sithu Win (2022) (94)	139	<i>Speckle Tracking strain</i>	Forma indeterminada	Pacientes com SGL reduzido tiveram maior probabilidade de evoluir com disfunção ventricular ou início de sintomas.
Hotta (2022) (65)	72	<i>2D strain e 3D strain</i>	Forma cardíaca e forma indeterminada	SGL < 11,3 , SGC < 10,1% , e 3D SGL < 13% estiveram associados a desfechos de morte, hospitalização por IC, transplante ou arritmias ventriculares.
Nunes (2023) (95)	692	<i>Speckle Tracking strain</i>	Forma indeterminada	Valores reduzidos do SGL estiveram associados a um posterior aumento do valor do NT-pro BNP em pacientes sem

cardiopatia
chagásica.

Saraiva (2022) (96)	408	<i>Speckle Tracking strain</i>	Forma cardíaca e forma indeterminada	Valores reduzidos dos <i>strains</i> longitudinal, circunferencial e radial foram preditores isolados de mortalidade e necessidade de transplante cardíaco.
--------------------------------	-----	--	---	---

Tabela 1 - principais estudos estudos com *strain* miocárdico na doença de Chagas. **CDI**: cardiodesfibrilador implantável; **DC**: doença de Chagas; **DM**: dispersão mecânica; **ECG**: eletrocardiograma; **FEVE**: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; **IC**: insuficiência cardíaca; **NT-pro NBP**: peptídeo natriurético cerebral tipo N-terminal; **RMC**: ressonância magnética cardíaca; **SGC**: *strain* global circunferencial; **SGL**: *strain* global longitudinal; **STS**: *Speckle tracking strain*

Estudo de 2011 incluindo 98 pacientes sendo 22 com cardiopatia chagásica, 32 com a forma indeterminada e 44 controles observou que pacientes com a forma indeterminada da doença apresentavam *strain* radial reduzido em relação ao grupo controle. (86)

Em estudo de 2014 com 116 pacientes, sendo 78 pacientes com FCI, o *strain* longitudinal mostrou-se reduzido nos segmentos basais das paredes inferior, inferosseptal e no segmento apical da parede inferolateral em comparação ao grupo controle. O *strain* radial dos pacientes chagásicos apresentou redução em diversos segmentos, assim como no *strain* radial global. (11) Esses resultados foram replicados em estudo de 2016 que incluiu 47 pacientes com DC e 84 controles (89) e em estudo de 2020 que incluiu 45 pacientes com FCI e 45 controles. (92)

Em 2016, estudo envolvendo 168 pacientes demonstrou que o grau de fibrose miocárdica observado por ressonância magnética cardíaca se correlacionou com a

redução do *strain* longitudinal global, mesmo em pacientes com a mesma FEVE. Observou-se também correlação da redução do *strain* em segmentos onde foi observada fibrose miocárdica pela RMC. (87)

Em estudo de 2019 que acompanhou 112 pacientes, sendo 81 com cardiopatia chagásica e 31 com cardiomiopatia idiopática observou-se que o GLS foi um forte preditor de eventos (morte, hospitalização por IC ou necessidade de transplante cardíaco), de maneira incremental à FEVE e à relação E/e', com aumento significativo da chance de eventos quando o GLS era $> -12\%$. (90) Outro estudo de 2019 avaliou parâmetros ecocardiográficos de 850 pacientes e observou a redução do GLS em 408 (48%) dos pacientes com fração de ejeção normal. Pacientes com valores absolutos do *strain* $< 10,7\%$ tinham menor FEVE, maior relação E/e' e maiores volumes de átrio esquerdo, enquanto pacientes com valores absolutos do GLS $> 17\%$ apresentavam níveis mais baixos de NT-pro BNP e menores alterações nos demais parâmetros ecocardiográficos. (91)

Uma meta-análise de 2022 com 1222 pacientes observou uma redução significativa do GLS dos pacientes com CCC em relação aos pacientes FCI mas não observou diferença significativa quando foram comparados os pacientes com FCI e o grupo controle. Quando avaliados os segmentos separadamente, foi observada uma redução significativa do *strain* dos segmentos médio e basal da parede inferosseptal dos pacientes com FCI em relação aos pacientes com CCC. (13)

Em concordância com estudo de 2019 (90), outros três estudos de 2022 também mostraram que a redução dos valores absolutos do GLS promoveu incremento prognóstico à FEVE e à relação E/e' em prever eventos. Um estudo com 177 pacientes observou que a redução do GLS foi bom em prever os eventos de morte, necessidade de transplante cardíaco e necessidade de dispositivos de assistência ventricular. (93) Outro estudo com 72 pacientes observou que pacientes com valores de GLS menores que $|11,3\%|$ tiveram maior mortalidade, incidência de hospitalizações por IC, arritmias ventriculares ou necessidade de transplante cardíaco. (94) Um terceiro estudo com 408 pacientes mostrou que a redução dos valores do *strain* longitudinal, circunferencial e radial foi preditora independente dos desfechos de morte e necessidade de transplante cardíaco. (96)

Por fim, um estudo de 2023 que acompanhou 692 pacientes observou que a redução dos valores absolutos do GLS conseguiu prever evolução para insuficiência cardíaca e aumento subsequentes dos valores de NT-pro BNP. (95)

Este estudo visa avaliar o efeito do tratamento com benzonidazol nos valores do GLS em pacientes com DC na fase crônica, incluindo aqueles na fase indeterminada e aqueles com cardiomiopatia leve. Além disso, busca identificar os fatores associados à melhora do GLS após o tratamento.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a função ventricular esquerda através do *strain* bidimensional em pacientes com doença de Chagas antes e após o tratamento antiparasitário com benzonidazol.

3.1 Objetivos específicos

- a) avaliar alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas pré e pós tratamento com benzonidazol
- b) descrever valores do *strain* longitudinal global nos pacientes com doença de Chagas elegíveis para o tratamento antiparasitário
- c) identificar os fatores associados ao aumento dos valores do *strain* após o tratamento

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectivo pré e pós tratamento.

4.2 Pacientes

Um total de 80 pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas sem doença cardíaca grave foram incluídos desde fevereiro de 2021. Os pacientes selecionados foram previamente acompanhados em um centro terciário para doença de Chagas (Universidade Federal de Minas Gerais em Belo Horizonte, Brasil) ou tiveram o seu diagnóstico recente após exames realizados durante doação de sangue no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas).

Desses, dois foram excluídos devido a tratamento prévio com benzonidazol. Os demais foram submetidos ao ecocardiograma transtorácico inicial. Quatro pacientes foram então excluídos: dois devido ao diagnóstico de outras condições cardíacas (um com histórico de correção cirúrgica de defeito do septo interatrial e outro com cardiopatia isquêmica), um por apresentar FEVE inferior a 45% e um devido à qualidade limitada da imagem ecocardiográfica. Após início do tratamento, dois pacientes tiveram efeitos adversos graves, dois apresentaram testes sorológicos negativos e três desistiram de continuar na pesquisa sendo, portanto, excluídos.

4.2.1 Critérios de Inclusão

Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes com as seguintes condições:

- a) Pacientes com doença de Chagas definida como pelo menos duas reações sorológicas positivas para *Trypanosoma cruzi* (imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta, ELISA).
- b) Pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior ou igual a 45% em ecocardiograma transtorácico prévio ou ausência de realização de ecocardiograma antes do momento da inclusão.
- c) Concordância voluntária e por escrito de participação no estudo.

4.2.2 Critérios de Exclusão

- a) Fração de ejeção menor que 45% ao ecocardiograma transtorácico ou outras cardiopatias diagnosticadas em qualquer momento do estudo;

- b) Pacientes portadores de fibrilação atrial, marcapasso ou cardioversor-desfibrilador elétrico implantável;
- c) Imagem ecocardiográfica inadequada para análise;
- d) Doença inflamatória sistêmica crônica;
- e) Gestação.

4.3 Métodos

4.3.1 Tratamento

Os pacientes foram tratados conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (97) para Doenças de Chagas. O tratamento consistiu na dose de 300 mg de benzonidazol ao dia, dividida em três tomadas diárias por 60 a 80 dias, a depender do peso do paciente. Pacientes com até 60 kg receberam o tratamento por 60 dias, enquanto pacientes acima de 60 kg receberam o tratamento pelo número de dias equivalente ao seu peso (ex: pacientes de 70 kg receberam o tratamento por 70 dias), limitado a 80 dias.

Foram considerados critérios para suspensão do tratamento antiparasitário dermatopatia grave, polineuropatia periférica, ageusia, citopenias, piora da função hepática (> 3x o valor de referência) e piora da função renal, além da vontade do próprio paciente.

4.3.2 Eletrocardiograma

Eletrocardiogramas de 12 derivações foram obtidos no momento de inclusão do estudo e 6 meses após o término do tratamento antiparasitário. Os eletrocardiogramas foram gravados através da máquina ECG PC (TEB, São Paulo, Brasil) e enviados à rede de Telessaúde HC-MG para análise e laudo por cardiologistas treinados. O software de análise é da Universidade de Glasgow (28.5, janeiro 2014) analisados e codificados pelo Código de Minnesota (Figura 14).

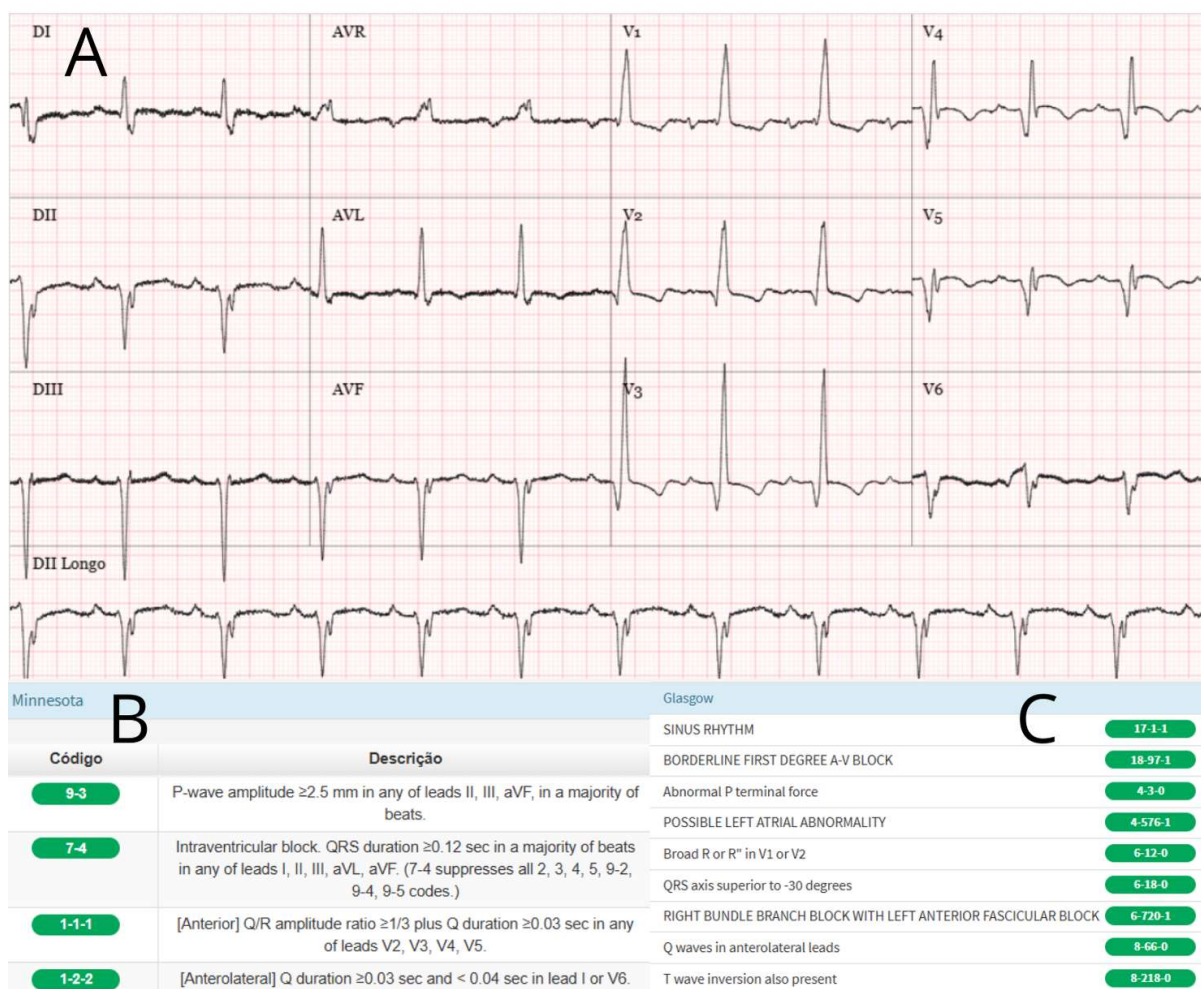


Figura 14 - A: Eletrocardiograma demonstrando bloqueio de ramo direito com bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BRD + BDAS). B: interpretação automatizada do eletrocardiograma pelo código de Minnesota. C: Diagnóstico automatizado pelo *Glasgow ECG Analysis Program*. Fonte: Telessaúde - UFMG

4.3.3 Ecocardiograma

Todos os pacientes foram submetidos a dois exames de ecocardiograma transtorácico padrão: no momento da inclusão e após 6 meses do término do tratamento. Os exames foram realizados em sistemas de ultrassom disponíveis comercialmente (EPIQ7, Philips e Vivid IQ, General Electric Company Healthcare) de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) (57) por examinadores que não eram cegos quanto à clínica do paciente e tempo do estudo, não tendo ocorrido *crossover* de pacientes entre aparelhos.

Foram obtidas imagens padronizadas da janela paraesternal no eixo longo e eixo curto, além de imagens apicais das janelas de duas, três e quatro câmaras. A fração de ejeção foi calculada pelo método de Simpson modificado.

A função diastólica foi avaliada pelo Doppler pulsado do influxo mitral, pelo Doppler tecidual do anel mitral, pela velocidade de regurgitação tricúspide e pelo volume do átrio esquerdo conforme recomendações da diretriz para avaliação da diástole da ASE (62). A relação E/e' foi obtida dividindo-se a velocidade do pico da onda E do influxo mitral pela média da velocidade diastólica precoce (e') no anel mitral septal e lateral.

As imagens para avaliação do *strain* bidimensional foram obtidas preferencialmente em apneia expiratória e com quadro otimizado, a uma taxa de aquisição de pelo menos 50 quadros por segundo de três ciclos cardíacos consecutivos. Para a avaliação do *strain* longitudinal global (GLS), as imagens apicais de duas, três e quatro câmaras foram analisadas pelo software específico de cada aparelho (QLAB, Philips e EchoPAC, General Electric Company Healthcare).

A deformação miocárdica foi expressa como um percentual, refletindo a contração e relaxamento das fibras miocárdicas em cada segmento. Apenas as análises com qualidade adequada de rastreamento em todos os segmentos foram incluídas e os resultados foram apresentados como a média dos valores segmentares.

4.3.4 Cálculo Amostral

O cálculo amostral foi realizado baseando-se nos valores do *strain* global do ventrículo esquerdo em pacientes com doença de Chagas e fração de ejeção preservada ($FE > 50\%$) do nosso grupo. Ref: Int J Cardiovasc Imaging 2022 Nov;38(11):2353-2362. doi: 10.1007/s10554-022-02640-w. Para o cálculo amostral, assumimos um aumento de 15% do *strain* após o tratamento com o benzonidazol. Sendo assim, considerando o valor do *strain* de $14.7 \pm 4.3\%$, erro alfa de 0,05 e poder da amostra de 95%, obteve-se um tamanho amostral de 62 pacientes para este estudo.

4.3.5 Considerações éticas

O presente estudo, inscrito na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), foi aprovado pelo Comitê de Ética sob os pareceres nº ETIC 4.080.323 de Junho de 2020 (ANEXO A). Antes de iniciar a participação nesta pesquisa, os voluntários receberam todas as informações relacionadas aos objetivos propostos e procedimentos metodológicos do estudo. E após concordarem em participar, assinaram os termos de consentimento livre e esclarecido (Anexos B e C) para participação no estudo e preenchimento de questionário. A condução da pesquisa foi norteada pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

5. RESULTADOS

5.1 Artigo - Impact of Antiparasitic Treatment on Left Ventricular Function Assessed by Speckle-Tracking Strain in Patients with Chagas Disease

Autores: Luis Henrique C Pinto, MD¹; Silvana de Araújo Silva, MD¹, PhD; Carolina Kuchenbecker Soares, MD¹; Gabriel Soares e Silva¹; Ester Cerdeira Sabino, MD, PhD²; Lea Campos de Oliveira, PhD³; Antonio Luiz P Ribeiro, MD, PhD¹; Maria Carmo P Nunes, MD, PhD¹.

1. Post Graduation Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.
2. Instituto de Medicina Tropical e Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.
3. Laboratório de Investigação Médica (LIM03), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Running title: Speckle-tracking echocardiography to predict mortality in Chagas Cardiomyopathy

Address for correspondence: Prof. Maria Carmo P. Nunes

School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130100, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Tel: +55 31 34099746; fax: + 55 31 34099746.

Email: mcarmo@waymail.com.br

INTRODUCTION

Antiparasitic treatment for patients with Chagas disease is well established in the acute and indeterminate phases, particularly in patients under 18 years of age (1,2). However, the benefits of the treatment in adults with late chronic disease remain a subject of debate. Observational studies suggest that benznidazole treatment may provide clinical benefits, including improved survival and slower disease progression. (3). A recent meta-analysis reported an effect of benznidazole in reducing disease progression rates (4), while one prospective observational study found a significant reduction in clinical progression among treated patients (5). In contrast, the only randomized placebo-controlled trial (BENEFIT), conducted in a large adult cohort with moderate to severe Chagas cardiomyopathy, found no impact of benznidazole treatment on disease progression over a five-year follow-up (6).

Recent evidence highlights the role of persistent *T. cruzi* infection in the progression to Chagas cardiomyopathy. Studies have shown that higher levels of anti-*T. cruzi* antibodies correlate with a greater risk of cardiomyopathy, while patients previously treated with benznidazole exhibit lower parasitemia, reduced mortality, and fewer markers of cardiac involvement (7,8). These findings indicate that early antiparasitic treatment may offer benefits. However, conflicting evidence continues to raise questions about its role in Chagas disease progression.

Speckle-tracking strain (STS) is an advanced echocardiographic technique that allows for the early detection of myocardial dysfunction by providing a quantitative assessment of myocardial deformation (9). STS-derived global longitudinal strain (GLS) has been increasingly used to identify subtle alterations in cardiac function that may go undetected by conventional echocardiography (10,11), particularly in the

indeterminate form of Chagas disease (12–14). However, the impact of treatment on STS values remains unexplored.

This study aims to evaluate the effect of benznidazole treatment on GLS values in patients with chronic-phase Chagas disease, including those in the indeterminate phase and those with mild cardiomyopathy. Additionally, it seeks to identify the factors associated with GLS improvement following treatment.

METHODS

Study Population

This study prospectively enrolled patients with Chagas disease who were eligible for treatment, without any evidences of severe cardiac disease. The selected patients were either previously followed at a tertiary center for Chagas disease (Federal University of Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, Brazil) or had a recent diagnosis following blood donation screening at the Hematology and Hemotherapy Center of the State of Minas Gerais (Hemominas).

Patients included in the study had seropositivity for *T. cruzi* confirmed by at least two of the three serological methods: enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), indirect hemagglutination or indirect immunofluorescence.

The exclusion criteria were pregnancy, chronic systemic inflammatory diseases and moderate to severe heart disease, characterized by left ventricular ejection fraction (LVEF) < 45%, atrial fibrillation or implantable cardiac electronic devices.

For the present study, in addition to patients with the indeterminate form, those with digestive, cardiodigestive, or cardiac forms were also included. Patients were selected based on the presence of various ECG abnormalities, including intraventricular bundle branch blocks, atrioventricular conduction disorders, QT interval prolongation, or frequent ventricular extrasystoles.

Electrocardiogram

Twelve-lead electrocardiograms were obtained at the time of study inclusion and six months after the completion of benznidazole treatment. The ECGs were recorded using the ECG PC machine (TEB, São Paulo, Brazil) and transmitted to the Telehealth system of UFMG for analysis and interpretation by trained cardiologists. The electrocardiographic analysis was performed using the Minnesota Code criteria using variables derived from the median complex of the Glasgow University software measurement matrix.

Echocardiographic Examination

All patients underwent two standard transthoracic echocardiographic examinations: one at the time of inclusion and another six months after the completion of treatment. The examinations were performed using commercially available ultrasound systems (EPIQ7, Philips, and Vivid IQ, General Electric Healthcare) following the recommendations of the American Society of Echocardiography (ASE) (15) by examiners who were not blinded to the patients' clinical status or study timeline.

Standardized images were acquired from the parasternal long-axis and short-axis views, as well as apical four, two and three-chamber views. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated using the modified Simpson's biplane method. Diastolic function was assessed through pulsed-wave Doppler of mitral inflow, tissue Doppler imaging (TDI) of the mitral annulus, tricuspid regurgitation velocity, and left atrial volume, in accordance with the ASE guidelines for diastolic function evaluation. (16) The E/e' ratio was determined by dividing the peak velocity of the early mitral inflow wave (E) by the mean early diastolic velocity (e') of the septal and lateral mitral annulus.

Images for two-dimensional strain analysis were obtained preferentially during end-expiratory apnea with an optimized frame rate of at least 50 frames per second over three consecutive cardiac cycles. GLS was assessed using dedicated software from each ultrasound system (QLAB, Philips, and EchoPAC, General Electric Healthcare) based on apical four, two and three-chamber views. Myocardial deformation was expressed as a percentage, reflecting contraction and relaxation of myocardial fibers

in each segment. Only analyses with adequate tracking quality in all segments were included, and results were reported as the mean of the segmental strain values.

Definition of strain improvement

Left ventricular GLS improvement was defined as an increase of more than 15% from pre-treatment values. This threshold aligns with existing medical literature, where a 15% change from baseline GLS is widely recognized as a clinically significant marker of functional improvement (17).

Antiparasitic treatment

Patients were treated according to the Brazilian Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT) for Chagas disease. (18)The treatment regimen consisted of 300 mg of benznidazole per day, divided into three daily doses for a duration ranging from 60 to 80 days, depending on the patient's weight. Those weighing 60 kg or less received treatment for 60 days, while patients weighing more than 60 kg were treated for a number of days equivalent to their body weight (e.g., a patient weighing 70 kg underwent treatment for 70 days), with a maximum limit of 80 days. Discontinuation of antiparasitic therapy was considered in cases of severe dermatopathy, peripheral polyneuropathy, ageusia, cytopenias, worsening of liver function beyond three times the upper reference limit, renal function impairment, or if the patient chose to withdraw from the treatment.

Statistical Analysis

Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation, while categorical variables were expressed as absolute numbers and percentages. Comparisons of continuous variables between two groups were performed using the paired Student's t-test for normally distributed data, whereas the Wilcoxon signed-rank test was applied for non-normally distributed continuous variables. Categorical variables were compared using the chi-square test. Logistic regression analysis was performed to identify predictors of GLS improvement post-treatment.

The reproducibility of left ventricular strain measurements was assessed using the intraclass correlation coefficient for repeated measurements of pre- and post-treatment

examinations in a randomly selected, blinded sample of 10 patients. A significance level of 5% was adopted for all statistical tests. Statistical analyses were performed using the IBM Statistical Package for Social Sciences version 21.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS:

Study population characteristics

Initially, 80 patients were referred for treatment (Figure 1). Of these, two were later excluded due to prior benznidazole treatment. Subsequently, four patients were excluded: two were diagnosed with other cardiac conditions after inclusion (one with a history of surgically corrected atrial septal defect and one with ischemic cardiomyopathy), one had a left ventricular ejection fraction below 45%, and one had limited echocardiographic image quality, preventing strain measurement.

Additionally, three patients withdrew from treatment, two discontinued treatments due to adverse effects, and two had negative serological tests and were therefore excluded.

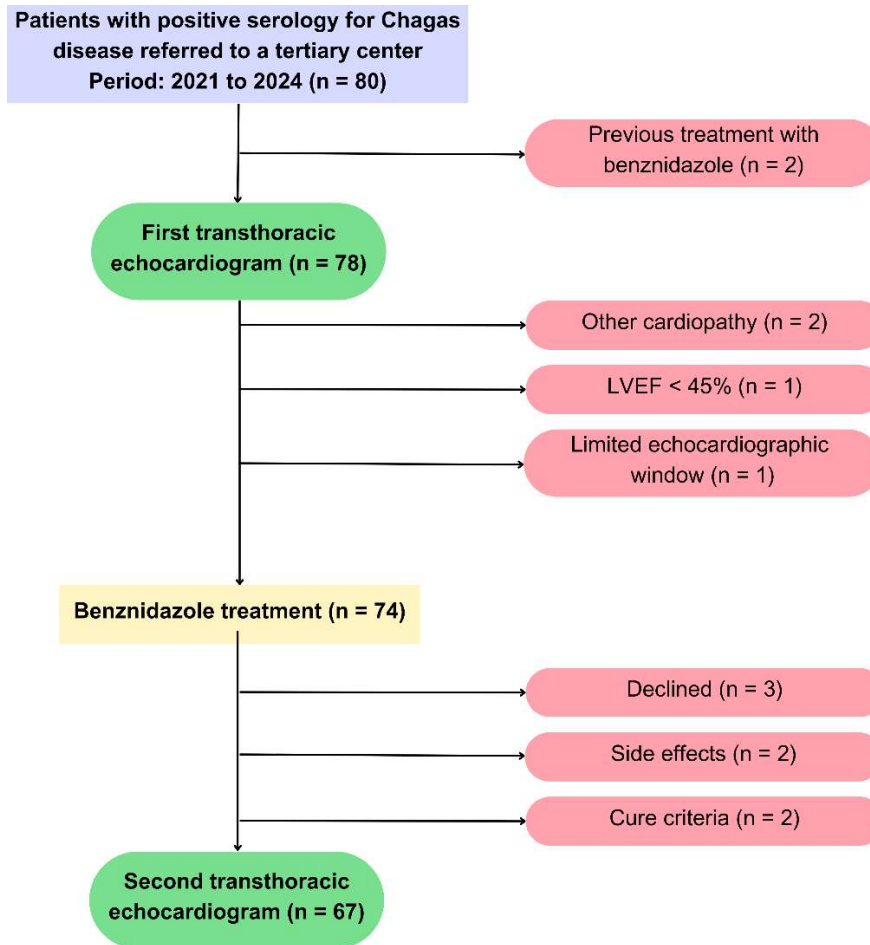


Figure 1: Study flowchart

A total of 67 patients completed the study, with a mean age of 53.9 ± 11.7 years. The indeterminate form was the most prevalent in this cohort, accounting for 61.2% of cases, followed by the cardiac (22.4%), digestive (9%), and cardiodigestive (7.5%) forms. Other clinical and demographic characteristics are described in Table 1.

Table 1: Clinical and demographic characteristics of patients

Clinical features	
Age (years)	53.9 ± 11.7
Woman	52 (77.6)
Body mass index (kg/m ²)	27.6 ± 4.9
Body surface area (m ²)	1.75 ± 1.69
Time from diagnosis (years)	18.4 ± 12.8

Familiar history	52 (77.6)
Smoking	12 (17.9)
NYHA functional class II	8 (11.9)
Indeterminate form	41 (61.2)
Cardiac form	15 (22.4)
Digestive form	6 (9.0)
Cardiodigestive form	5 (7.5)
Previous embolic events	6 (9.0)
Vectorial transmission	63 (94)
Vertical transmission	3 (4.5)
Oral transmission	1 (1.5)
Diabetes	3 (4.5)
Dyslipidemia	5 (7.5)
Chronic kidney disease	1 (1.5)

Adverse Effects

The most frequently reported adverse effects were dermatological, followed by gastrointestinal symptoms. A total of 23 patients (34%) experienced some degree of dermatitis, with treatment interruption required in two cases due to severe dermatitis. Additionally, 19 patients (28%) reported pruritus, and 20 patients complained of nausea or vomiting. No hematological, hepatic, or renal function abnormalities were observed in this study.

Electrocardiographic Findings

At the beginning of the study, 37 patients (55.2%) exhibited some degree of electrocardiographic abnormality (Table 2). The most common findings were ventricular repolarization disorders, including T-wave and ST-segment abnormalities. Right bundle branch block (RBBB) with left anterior hemiblock (LAH) was present in seven patients, isolated RBBB in four patients, and isolated LAH in seven patients.

Ventricular premature beats were observed in eight patients, while supraventricular premature beats were noted in three patients.

The mean QRS duration was 100.2 ± 23.3 ms, and the QT interval was 431 ± 24.7 ms. No patients exhibited left bundle branch block (LBBB), and only one patient had an electrically inactive area, both of which are associated with poorer prognosis in Chagas disease.

No statistically significant differences were observed in electrocardiographic variables before and after treatment with benznidazole.

Table 2: Electrocardiographic characteristics of patients before and after treatment with benznidazole

Electrocardiographic Parameters	Pre-treatment	Post-treatment	p-value
Heart rate (beats per minute)	66.7 ± 12.5	64.8 ± 10.5	0.166
PR interval (ms)	165.6 ± 28.6	161.9 ± 28.4	0.234
QRS duration (ms)	100.2 ± 23.3	100.3 ± 24.5	0.979
QT interval (ms)	431 ± 24.7	430 ± 25.4	0.684
Right bundle branch block (RBBB)	4 (6.9)	6 (8.9)	0.500
Left anterior hemiblock (LAH)	7 (10.4)	5 (7.4)	0.500
RBBB + LAH	7 (10.4)	9 (13.4)	0.625
Electrical inactivity	1 (1.5)	1 (1.5)	1.000
Ventricular premature beats	8 (11.9)	7 (10.4)	1.000
Supraventricular premature beat	3 (4.5)	3 (4.5)	1.000
First degree atrioventricular block	6 (8.9)	7(10.4)	1.000
ST-T abnormalities	9 (13.4)	10 (14.9)	1.000
QT > 440 ms	24 (35.8)	17 (25.3)	0.160
Abnormal exam	37 (55.2)	35 (52.2)	0.774

Echocardiography

Systolic function parameters remained similar before and after treatment, with a mean left ventricular ejection fraction of $63.7 \pm 6.1\%$ before compared to $62.9 \pm 6.7\%$ 6-months after the treatment (Table 3). The lowest recorded LVEF at baseline was 47%.

Apical aneurysm was identified in six patients, and other segmental wall motion abnormalities were observed in eight patients. The most frequently affected segment was the basal inferolateral wall (four patients), followed by the basal inferior wall (three patients).

No patients exhibited right ventricular dysfunction, signs of pulmonary hypertension, or severe valvular disease. Additionally, no significant changes were observed in diastolic function parameters pre and post treatment (E/e' ratio: 8.53 ± 2.5 pre vs. 8.70 ± 2.75 post treatment).

2D Speckle Tracking Strain

The speckle-tracking strain analysis demonstrated a significant improvement in absolute GLS values following treatment, increasing from $-16.9 \pm 3.0\%$ pre to $-18.5 \pm 3.1\%$ post treatment ($p < 0.001$) (Figures 2 and 3). When analyzed by individual left ventricular walls, a significant increase in absolute strain values was observed. In the two-chamber view, reflecting contractility of the anterior and inferior walls, strain values improved from $-16.9 \pm 3.4\%$ to $-18.9 \pm 3.8\%$ ($p < 0.001$). In the three-chamber view, assessing the anteroseptal and inferolateral walls, values increased from $-16.7 \pm 3.7\%$ to $-18.5 \pm 3.6\%$ ($p = 0.005$). Similarly, in the four-chamber view, evaluating the inferior septum and lateral walls, strain values improved from $-17.5 \pm 2.9\%$ to $-18.8 \pm 3.1\%$ ($p = 0.002$).

The strain of the free wall of the right ventricle remained within normal values, with no differences between pre- and post-treatment measurements.

Table 3: Echocardiographic characteristics of patients before and after treatment with benznidazole

Echocardiographic parameters	Pre-treatment	Post-treatment	p-value
LV end-diastolic diameter (mm)	47.0 ± 4.8	47.2 ± 5.1	0.571
LV end-systolic diameter (mm)	30.2 ± 4.9	30.3 ± 5.3	0.815
LV ejection fraction (%)	63.7 ± 6.1	62.9 ± 6.7	0.295
LA diameter (mm)	34.7 ± 4.5	34.8 ± 4.6	0.914
LA volume indexed (ml/m ²)	28.0 ± 6.6	29.4 ± 7.0	0.088

SPAP (mmHg)	24.2 ± 5.0	23.3 ± 4.3	0.261
Peak tricuspid regurgitation velocity	2.23 ± 0.21	2.21 ± 0.32	0.451
Mitral inflow E (cm/s)	72.8 ± 16.9	72.8 ± 16.3	0.976
Mitral inflow A (cm/s)	69.7 ± 18.7	68.8 ± 17.1	0.578
E/A ratio	1.13 ± 0.39	1.12 ± 0.44	0.882
Deceleration time (ms)	235.0 ± 50.3	229.2 ± 47.0	0.451
E/e' ratio	8.53 ± 2.5	8.70 ± 2.75	0.573
RV peak systolic velocity (cm/s)	11.6 ± 1.57	11.6 ± 1.55	0.976
TAPSE (mm)	20.7 ± 2.56	21.1 ± 2.56	0.159
RV enlargement	3 (4.5)	2 (3.0)	1.000
Segmental contractile abnormalities	8 (11.9)	9 (13.4)	1.000
Apical Aneurysm	6 (8.9)	7 (10.4)	1.000
Global longitudinal <i>strain</i> (%)	16.9 ± 3.0	18.5 ± 3.1	<0.001
2-chamber longitudinal strain	16.9 ± 3.4	18.9 ± 3.8	<0.001
3-chamber longitudinal strain	16.7 ± 3.7	18.5 ± 3.6	0.005
4-chamber longitudinal strain	17.5 ± 2.9	18.8 ± 3.1	0.002
RV free wall longitudinal strain	22.9 ± 6.1	24.5 ± 7.6	0.202

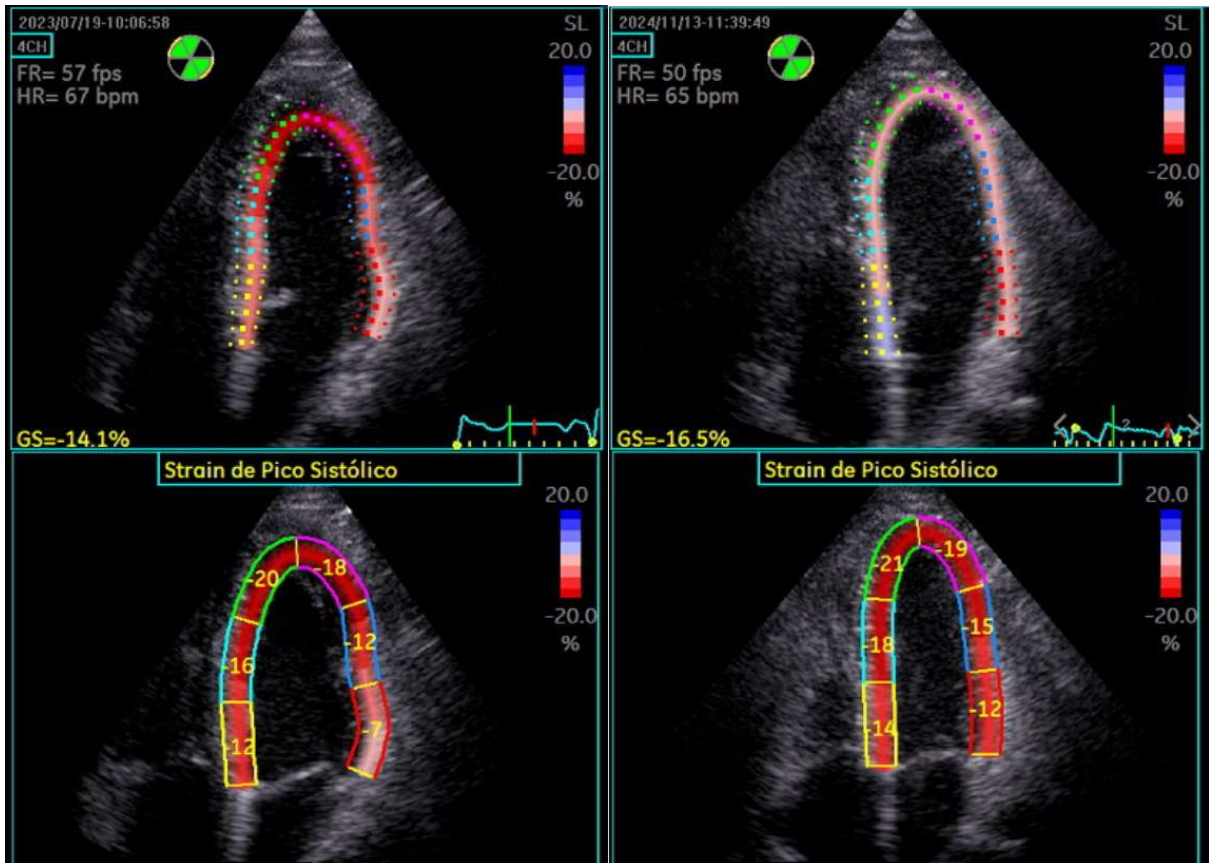


Figure 2 - Longitudinal strain of the apical four-chamber view of patient 5728 before (left) and after (right) treatment. A more significant reduction in strain can be observed in the inferior segments of the inferoseptal wall and in the middle and basal segments of the anterolateral wall, with improvement in values in all segments after antiparasitic treatment.

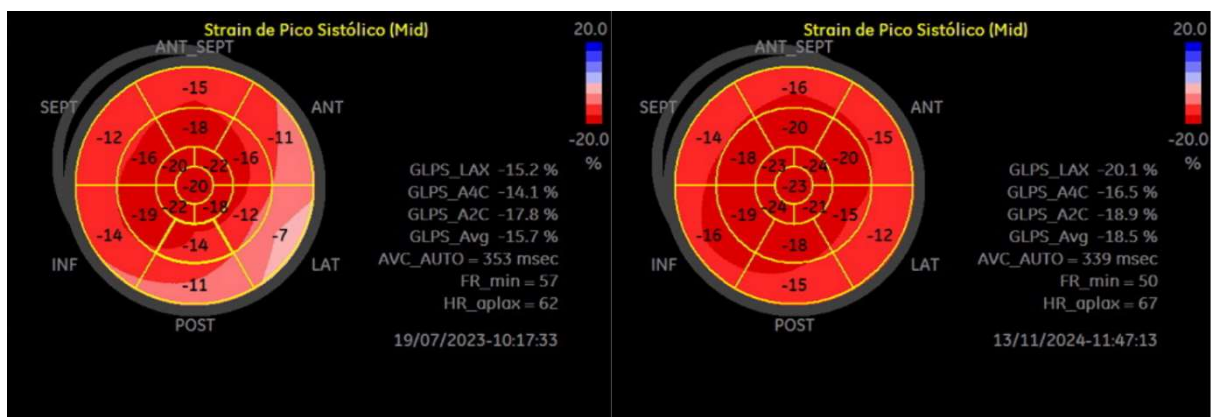


Figure 3 - Global longitudinal strain of the same patient as in Figure 2, represented by the Bull's Eye, before (right) and after treatment (left).

Determinants of GLS improvement

In 26 patients (39%), GLS improved by more than 15% from pre-treatment values, whereas in 18 patients (27%) GLS decreased. **GLS increased in 49 patients (73%)**. The factors independently associated with this improvement were indexed left atrial

(LA) volume (OR 0.860, 95% CI 0.772–0.957, $p=0.006$) and early diastolic velocity (e') of the septal mitral annulus (OR 0.640, 95% CI 0.471–0.871, $p=0.004$), after adjusting for age, sex, and LV and RV dimensions. The final model demonstrated good discriminative ability, with a C-statistic of 0.768 (95% CI 0.654-0.883). No ECG variables or clinical variables were associated with an increase in GLS.

Reproducibility:

The intraobserver intraclass correlation coefficient (ICC) for GLS was 0.988, demonstrating good reproducibility. When evaluated separately, the ICC for the two-, three-, and four-chamber echocardiographic windows were 0.957, 0.959, and 0.980, respectively. The ICC for interobserver variability for GLS was 0.973 and 0.979, 0.916, and 0.925 for the two-, three-, and four-chamber echocardiographic windows, respectively.

DISCUSSION

In this study, we evaluated the impact of benznidazole treatment on myocardial strain in patients with Chagas disease who presented without significant cardiomyopathy. The main finding was a significant improvement in GLS values at six months after treatment. This improvement occurred despite the absence of significant changes in conventional echocardiographic parameters (e.g., left ventricular ejection fraction and chamber dimensions) and electrocardiographic findings. Additionally, in 39% of patients, the improvement in GLS was clinically meaningful and was associated with left atrial volume and early diastolic velocity measured by tissue Doppler.

The improvement in GLS observed in our study may suggest that benznidazole treatment favorably influences myocardial contractility at a tissue level. However, given the surrogate nature of GLS and the observational design of our study, we cannot infer that these improvements will necessarily translate into reduced disease progression or improved clinical outcomes. (19,20)

The reduction in parasite burden in patients receiving benznidazole has been demonstrated in previous studies, such as BENEFIT (6) and REDS-II (21), and

observational study indicate that the reduction in antibody titers against *Trypanosoma cruzi* is associated with reduced disease progression and better clinical outcomes in patients with Chagas disease (7). Furthermore, benznidazole has been shown to be more effective in reducing parasite burden when compared to posaconazole and E1224(22,23).

The improvement in GLS following benznidazole therapy may reflect a reduction in myocardial inflammation and parasite-induced injury. Benznidazole's antiparasitic action likely decreases the parasite burden, thereby mitigating the chronic inflammatory response and consequent myocardial fibrosis, which are hallmarks of Chagas cardiomyopathy. (24,25) Although conventional echocardiographic measures such as LVEF remained unchanged, GLS appears capable of detecting subtle regional improvements in contractile function that precede gross changes in systolic performance. (26) Additionally, the lack of significant changes in electrocardiographic parameters suggests that traditional surface ECG may be less sensitive in capturing these early improvements. (27)

The findings of our study may have some clinical implications. First, they reinforce the utility of speckle tracking strain analysis as a sensitive tool for early detection of myocardial dysfunction in Chagas disease, potentially guiding therapeutic decisions. (19) Second, the observed improvement in GLS after treatment suggests that the reduction in parasite load may be related to a subclinical improvement in cardiac function. (3,5) Although it remains to be determined whether such improvements in myocardial strain translate into long-term clinical benefits these preliminary findings provide a rationale for further studies with longer follow-up and larger sample sizes.

Limitations of the Study

Some limitations should be considered when interpreting our results. The study was conducted at a single tertiary center, and the sample size was relatively modest, which may limit the generalizability of the findings. The echocardiographic examinations were not performed in a blinded fashion regarding the study timeline, which could introduce measurement bias despite the reproducibility demonstrated for strain measurements.

Additionally, the follow-up period of six months post-treatment, while adequate for detecting short-term functional changes, may not capture long-term outcomes or the durability of the improvement in GLS. Finally, as an observational cohort study, our findings cannot establish a causal relationship between benznidazole treatment and improved myocardial strain.

Future Directions

Further randomized controlled studies with extended follow-up periods are warranted to confirm whether the improvement in GLS observed in our study translates into a meaningful reduction in clinical events such as the progression to overt cardiomyopathy, arrhythmia, or heart failure. Furthermore, parallel studies are ongoing to understand the potential mechanisms underlying the improvement in myocardial deformation, such as the evaluation of biomarkers of inflammation and fibrosis observed by cardiac magnetic resonance imaging, aiming to provide additional information on the pathophysiology of Chagas disease and the effects of early antiparasitic therapy.

CONCLUSION

Our study demonstrates that benznidazole treatment in patients with Chagas disease without significant cardiomyopathy is associated with a significant improvement in GLS. These findings highlight the potential role of speckle tracking strain, in the early detection and monitoring of myocardial involvement in Chagas disease and suggest that specific antiparasitic treatment may lead to subclinical improvements in cardiac function.

REFERENCES

1. Bosch-Nicolau P, Fernández ML, Sulleiro E, Villar JC, Perez-Molina JA, Correa-Oliveira R, et al. Efficacy of three benznidazole dosing strategies for adults living with chronic Chagas disease (MULTIBENZ): an international, randomised, double-blind, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis.* 2024 Apr 1;24(4):386–94.

2. Ferreira AM, Damasceno RF, Monteiro-Junior RS, Oliveira IAC de, Prates TEC, Nunes MCP, et al. Reações adversas ao benzonidazol no tratamento da Doença de Chagas: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados. *Cad Saude Colet*. 2019 Sep;27(3):354–62.
3. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, María ;, et al. Long-Term Cardiac Outcomes of Treating Chronic Chagas Disease with Benznidazole versus No Treatment A Nonrandomized Trial [Internet]. 2006. Available from: www.annals.org
4. Crespillo-Andújar C, Comeche B, Hamer DH, Arevalo-Rodriguez I, Alvarez-Díaz N, Zamora J, et al. Use of benznidazole to treat chronic Chagas disease: An updated systematic review with a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 May 1;16(5).
5. Cardoso CS, Ribeiro ALP, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Bierrenbach AL, et al. Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Nov 1;12(11).
6. Altcheh J. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. Vol. 114, *Archivos Argentinos de Pediatría*. Sociedad Argentina de Pediatría; 2016. p. e124–5.
7. Nunes MCP, Buss LF, Silva JLP, Martins LNA, Oliveira CDL, Cardoso CS, et al. Incidence and Predictors of Progression to Chagas Cardiomyopathy: Long-Term Follow-Up of *Trypanosoma cruzi* -Seropositive Individuals. *Circulation*. 2021 Nov 9;144(19):1553–66.
8. Sales PA, Molina I, Murta SMF, Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Corrêa-Oliveira R, et al. Experimental and clinical treatment of Chagas disease: A review. Vol. 97, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2017. p. 1289–303.
9. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: Basic principles. *Heart*. 2010 May;96(9):716–22.
10. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, et al. Myocardial strain imaging: Review of general principles, validation, and sources of discrepancies. Vol. 20, *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. Oxford University Press; 2019. p. 605–19.
11. Mandoli GE, D'ascenzi F, Vinco G, Benfari G, Ricci F, Focardi M, et al. Novel approaches in cardiac imaging for non-invasive assessment of left heart myocardial fibrosis. Vol. 8, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021.
12. Cianciulli TF, Albarracín GA, Napoli Llobera M, Prado NG, Saccheri MC, Hernández Vásquez YM, et al. Speckle tracking echocardiography in the indeterminate form of Chagas disease. *Echocardiography*. 2021 Jan 1;38(1):39–46.
13. Romano MMD, Moreira HT, Marin-Neto JA, Baccelli PE, Alenezi F, Klem I, et al. Early impairment of myocardial deformation assessed by regional speckle-tracking echocardiography in the indeterminate form of chagas disease without fibrosis detected by cardiac magnetic resonance. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Nov 1;14(11):1–17.
14. Gómez-Ochoa SA, Rojas LZ, Hernández-Vargas JA, Largo J, Muka T, Echeverría LE. Longitudinal Speckle Tracking Strain Abnormalities in Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
15. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019 Jan 1;32(1):1–64.

16. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016 Apr 1;29(4):277–314.
17. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain Imaging in Cardio-Oncology. Vol. 2, *JACC: CardioOncology*. Elsevier Inc.; 2020. p. 677–89.
18. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Chagas, no âmbito do Sistema Único de Saúde Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Portaria nº 57, De 30 de Outubro de 2018.
19. Saraiva RM, Mediano MFF, Quintana MSB, Sperandio da Silva GM, Costa AR, Sousa AS, et al. Two-dimensional strain derived parameters provide independent predictors of progression to Chagas cardiomyopathy and mortality in patients with Chagas disease. *IJC Heart and Vasculature*. 2022 Feb 1;38.
20. Lima MSM, Villarraga HR, Abduch MCD, Lima MF, Cruz CBBV, Bittencourt MS, et al. Comprehensive left ventricular mechanics analysis by speckle tracking echocardiography in Chagas disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016 May 27;14(1).
21. Sabino EC, Ribeiro AL, Lee TH, Oliveira CL, Carneiro-Proietti AB, Antunes AP, et al. Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood by PCR is associated with Chagas cardiomyopathy and disease severity. *Eur J Heart Fail*. 2015 Apr 1;17(4):416–23.
22. Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, et al. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr 1;18(4):419–30.
23. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014 May 15;370(20):1899–908.
24. Pinheiro MVT, Moll-Bernardes RJ, Camargo GC, Siqueira FP, de Azevedo CF, de Holanda MT, et al. Associations between cardiac magnetic resonance T1 mapping parameters and ventricular arrhythmia in patients with chagas disease. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020 Aug 1;103(2):745–51.
25. Nunes MCP, Bern C, Clark EH, Teixeira AL, Molina I. Clinical features of Chagas disease progression and severity. Vol. 37, *The Lancet Regional Health - Americas*. Elsevier Ltd; 2024.
26. Hotta VT, Abduch MCD, Vieira MLC, de Andrade Vilela A, Bocchi EA. Three and two-dimensional cardiac mechanics by speckle tracking are predictors of outcomes in chagas heart disease. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
27. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas Disease A Large Population Database of Primary Care Patients. *Glob Heart*. 2015 Sep 1;10(3):167–72.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cucunubá ZM, Gutiérrez-Romero SA, Ramírez JD, Velásquez-Ortiz N, Ceccarelli S, Parra-Henao G, et al. The epidemiology of Chagas disease in the Americas. *The Lancet Regional Health - Americas* [Internet]. 2024 Sep;37:100881. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667193X24002084>
2. Lidani KCF, Sandri TL, Castillo-Neyra R, Andrade FA, Guimarães CM, Marques EN, et al. Clinical and epidemiological aspects of chronic Chagas disease from Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:1–9.
3. Correia JR, Ribeiro SCS, De Araújo LVF, Santos MC, Rocha TR, Viana EAS, et al. Doença de Chagas: aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021 Mar 2;13(3):e6502.
4. Nunes MCP, Bern C, Clark EH, Teixeira AL, Molina I. Clinical features of Chagas disease progression and severity. Vol. 37, *The Lancet Regional Health - Americas*. Elsevier Ltd; 2024.
5. Nascimento BR, Naback AND, Santos BMP, Geissbühler Y, Demacq C, Quijano M, et al. Prevalence of clinical forms of Chagas disease: a systematic review and meta-analysis – data from the RAISE study. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2024 Feb 1;30.
6. Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Saraiva RM, de Sousa AS. Indeterminate form of chagas disease: Historical, conceptual, clinical, and prognostic aspects. Vol. 54, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2021.
7. De Almeida AMV, Soares JAB de M, Crizanto LMP, Pereira M do SV, Mota C de AX. Doença de Chagas: Aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e de transmissão / Chagas disease: Epidemiological, physiopathological and transmission aspects. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021 Sep 3;4(5):18931–44.
8. Pinheiro MVT, Moll-Bernardes RJ, Camargo GC, Siqueira FP, de Azevedo CF, de Holanda MT, et al. Associations between cardiac magnetic resonance T1 mapping parameters and ventricular arrhythmia in patients with chagas disease. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020 Aug 1;103(2):745–51.
9. Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernández-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C, 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 Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Apr 1;19(4).
10. Echeverría LE, Rojas LZ, Villamizar MC, Luengas C, Chaves AM, Rodríguez JA, et al. Echocardiographic parameters, speckle tracking, and brain natriuretic peptide levels as indicators of progression of indeterminate stage to Chagas cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2020 Mar 1;37(3):429–38.
11. Barbosa MM, Rocha MOC, Vidigal DF, De Carvalho Bicalho Carneiro R, Araújo RD, Palma MC, et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. *Echocardiography*. 2014;31(5):623–30.
12. Truong VT, Phan HT, Pham KNP, Duong HNH, Ngo TNM, Palmer C, et al. Normal Ranges of Left Ventricular Strain by Three-Dimensional Speckle-Tracking

- Echocardiography in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019 Dec 1;32(12):1586-1597.e5.
13. Gómez-Ochoa SA, Rojas LZ, Hernández-Vargas JA, Largo J, Muka T, Echeverría LE. Longitudinal Speckle Tracking Strain Abnormalities in Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
 14. Marin-Neto JA, Rassi A, Oliveira GMM, Correia LCL, Ramos AN, Luquetti AO, et al. SBC Guideline on the Diagnosis and Treatment of Patients with Cardiomyopathy of Chagas Disease – 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(6).
 15. Sales PA, Molina I, Murta SMF, Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Corrêa-Oliveira R, et al. Experimental and clinical treatment of Chagas disease: A review. Vol. 97, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2017. p. 1289–303.
 16. Da Consolação Vieira Moreira M, Cunha-Melo JR. Chagas disease infection reactivation after heart transplant. Vol. 5, *Tropical Medicine and Infectious Disease*. MDPI AG; 2020.
 17. Ferreira AM, Damasceno RF, Monteiro-Junior RS, Oliveira IAC de, Prates TEC, Nunes MCP, et al. Reações adversas ao benznidazol no tratamento da Doença de Chagas: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados. *Cad Saude Colet*. 2019 Sep;27(3):354–62.
 18. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, Villena E, Quiroz R, Bonilla R, Britto C, Guhl F, Velazquez E, Bonilla L, Meeks B, Rao-Melacini P, Pogue J, Mattos A, Lazdins J, Rassi A, Connolly SJ, Yusuf S; BENEFIT Investigators. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1295-306.
 19. Bosch-Nicolau P, Fernández ML, Sulleiro E, Villar JC, Perez-Molina JA, Correa-Oliveira R, et al. Efficacy of three benznidazole dosing strategies for adults living with chronic Chagas disease (MULTIBENZ): an international, randomised, double-blind, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2024 Apr 1;24(4):386–94.
 20. Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, et al. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr 1;18(4):419–30.
 21. Pérez-Antón E, Egui A, Thomas MC, Carrilero B, Simón M, López-Ruz MÁ, et al. A proportion of cd4+ t cells from patients with chronic chagas disease undergo a dysfunctional process, which is partially reversed by benznidazole treatment. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Feb 1;15(2):1–25.
 22. Lidani KCF, Andrade FA, Bavia L, Damasceno FS, Beltrame MH, Messias-Reason IJ, et al. Chagas disease: From discovery to a worldwide health problem. Vol. 49, *Journal of Physical Oceanography*. American Meteorological Society; 2019.
 23. Inst M, Cruz O, Rodrigues Coura J, Carlos J, Dias P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease-100 years after its discovery. Vol. 104. 2009.
 24. Inst M, Cruz O, Moncayo Á, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. Vol. 104. 2009.
 25. Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Boletim Epidemiológico Territorialização e vulnerabilidade para doença de Chagas crônica. Abril, 2022.

26. Alencar MMF, Santos Filho RAB dos, Hirschheiter CÂ, Carmo MCN, Santana MS, Ramos JLD, et al. Epidemiologia da Doença de Chagas aguda no Brasil de 2007 a 2018. *Research, Society and Development*. 2020 Oct 21;9(10):e8449109120.
27. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 134, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. e579–646.
28. Chadalawada S, Rassi A, Samara O, Monzon A, Gudapati D, Vargas Barahona L, et al. Mortality risk in chronic Chagas cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021 Dec 1;8(6):5466–81.
29. Kamiji MM, Oliveira RB. O perfil dos portadores de doença de Chagas, com ênfase na forma digestiva, em hospital terciário de Ribeirão Preto, SP. 2005.
30. Romano MMD, Moreira HT, Marin-Neto JA, Baccelli PE, Alenezi F, Klem I, et al. Early impairment of myocardial deformation assessed by regional speckle-tracking echocardiography in the indeterminate form of chagas disease without fibrosis detected by cardiac magnetic resonance. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Nov 1;14(11):1–17.
31. da Costa EAPN, Victória C, Fortaleza CMCB. Predictors of development of cardiac and digestive disorders among patients with indeterminate chronic chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Aug 1;15(8).
32. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas Cardiomyopathy-Where Do We Stand After a Hundred Years? Vol. 52, *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010. p. 300–16.
33. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Ávila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: A marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1553–8.
34. Brito BO de F, Ribeiro ALP. Electrocardiogram in chagas disease. Vol. 51, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2018. p. 570–7.
35. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. Vol. 115, *Circulation*. 2007. p. 1124–31.
36. Prado Silva J, Nunes do Amaral F, da Silva Macedo A, Cardoso Mendes Carolina R, Rodrigues Campos S, Rezende de Oliveira K. Brazilian Journal of Development Aplicação da radiografia e ressonância magnética em cardiomiopatia e megaesôfago na doença de chagas crônica: uma revisão voltada ao Brasil Application of radiography and magnetic resonance in cardiomyopathy and megaesophagus in chronic chagas disease: a review on Brazil. *Brazilian Journal of Development*. 2021;(5):44448–65.
37. 31 - Pedrosa RC, Campos MC. Teste ergométrico e o Holter de 24 horas na detecção de arritmias ventriculares complexas em diferentes estádios da cardiopatia chagásica crônica [Exercise testing and 24 hours Holter monitoring in the detection of complex ventricular arrhythmias in different stages of chronic Chagas' heart disease]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004 Sep-Oct;37(5):376-83.
38. Nunes MCP, Buss LF, Silva JLP, Martins LNA, Oliveira CDL, Cardoso CS, et al. Incidence and Predictors of Progression to Chagas Cardiomyopathy: Long-Term Follow-Up of Trypanosoma cruzi -Seropositive Individuals. *Circulation*. 2021 Nov 9;144(19):1553–66.

39. Rassi A, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: A systematic review of observational studies. Vol. 115, *Circulation*. 2007. p. 1101–8.
40. Nogueira CF, Cerdeira CD. Eventos Tromboembólicos Associados à Cardiopatia Chagásica: Revisão de Literatura. Vol. 13. 2015.
41. Cardoso CS, Ribeiro ALP, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Bierrenbach AL, et al. Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Nov 1;12(11).
42. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, María ;, et al. Long-Term Cardiac Outcomes of Treating Chronic Chagas Disease with Benznidazole versus No Treatment A Nonrandomized Trial [Internet]. 2006. Available from: www.annals.org
43. Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, et al. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr 1;18(4):419–30.
44. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, et al. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic T. Cruzi Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 28;69(8):939–47.
45. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014 May 15;370(20):1899–908.
46. Fragata Filho AA. Tratamento Etiológico da Doença de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009;19(1):2-5
47. Braggion-Santos MF, Moreira HT, Volpe GJ, Koenigkam-Santos M, Marin-Neto JA, Schmidt A. Electrocardiogram abnormalities in chronic Chagas cardiomyopathy correlate with scar mass and left ventricular dysfunction as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *J Electrocardiol*. 2022 May 1;72:66–71.
48. Nascimento BR, Araújo CG, Rocha MOC, Domingues JDP, Rodrigues AB, Barros MVL, et al. The prognostic significance of electrocardiographic changes in Chagas disease. *J Electrocardiol*. 2012 Jan;45(1):43–8.
49. Rojas LZ, Glisic M, Pletsch-Borba L, Echeverría LE, Bramer WM, Bano A, et al. Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jun 1;12(6).
50. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 138, *Circulation*. NLM (Medline); 2018. p. e169–209.
51. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006
52. Di Lorenzo Oliveira C, Nunes MCP, Colosimo EA, de Lima EM, Cardoso CS, Ferreira AM, et al. Risk score for predicting 2-year mortality in patients with chagas cardiomyopathy from endemic areas: Sami-trop cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(6).
53. Brito BO de F, Attia ZI, Martins LNA, Perel P, Nunes MCP, Sabino EC, et al. Left ventricular systolic dysfunction predicted by artificial intelligence using the

- electrocardiogram in Chagas disease patients—The SaMi-Trop cohort. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Dec 1;15(12).
54. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas Disease A Large Population Database of Primary Care Patients. *Glob Heart*. 2015 Sep 1;10(3):167–72.
 55. Fraga LL, Nascimento BR, Haiashi BC, Ferreira AM, Silva MHA, Ribeiro IK da S, et al. Combination of Tele-Cardiology Tools for Cardiovascular Risk Stratification in Primary Care: Data from the PROVAR+ Study. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(2).
 56. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):e263–421.
 57. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-Invasive Imaging in Coronary Syndromes: Recommendations of The European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in Collaboration with The American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2022 Jul 1;16(4):362–83.
 58. Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left ventricular ejection fraction and volumes: It depends on the imaging method. *Echocardiography*. 2014 Jan;31(1):87–100.
 59. Vaidya GN, Salgado BC, Badar F, John A, Stoddard MF. Two-dimensional strain echocardiography-derived left ventricular ejection fraction, volumes, and global systolic dyssynchrony index: Comparison with three-dimensional echocardiography. Vol. 36, *Echocardiography*. Blackwell Publishing Inc.; 2019. p. 1054–65.
 60. Ianni B. Diagnosis and Prognosis of Indeterminate Form of Chagas Disease: What's New? Vol. 19, *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009.
 61. Nascimento CAS, Gomes VAM, Silva SK, Santos CRF, Chambela MC, Madeira FS, et al. Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic chagas disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013 Dec;26(12):1424–33.
 62. Pazin-Filho A, Romano MMD, Gomes Furtado R, de Almeida Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA, et al. Left Ventricular Global Performance and Diastolic Function in Indeterminate and Cardiac Forms of Chagas' Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007 Dec;20(12):1338–43.
 63. Nunes MC, Barbosa MM, Rocha MOC. Prognostic Value of the Diastolic Dysfunction in Patients with Dilated Chagas' Cardiomyopathy. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 17(4):15-22,2004
 64. Ward RP, Mansour IN, Lemieux N, Gera N, Mehta R, Lang RM. Prospective Evaluation of the Clinical Application of the American College of Cardiology Foundation/American Society of Echocardiography Appropriateness Criteria for Transthoracic Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 Sep;1(5):663–71.
 65. Hotta VT, Abduch MCD, Vieira MLC, de Andrade Vilela A, Bocchi EA. Three and two-dimensional cardiac mechanics by speckle tracking are predictors of outcomes in chagas heart disease. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).

66. Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: Methods and clinical applications. Vol. 25, *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2009. p. 9–22.
67. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. Vol. 58, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2011. p. 1401–13.
68. Rodríguez-Bailón I, Jiménez-Navarro MF, Pérez-González R, García-Orta R, Morillo-Velarde E, de Teresa-Galván E. Left Ventricular Deformation and Two-Dimensional Echocardiography: Temporal and Other Parameter Values in Normal Subjects. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2010 Jan;63(10):1195–9.
69. Lopez L, Saurers DL, Barker PCA, Cohen MS, Colan SD, Dwyer J, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Pediatric Transthoracic Echocardiogram: Recommendations From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2024 Feb 1;37(2):119–70.
70. Mertens L, Singh G, Armenian S, Chen MH, Dorfman AL, Garg R, et al. Multimodality Imaging for Cardiac Surveillance of Cancer Treatment in Children: Recommendations From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2023 Dec 1;36(12):1227–53.
71. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Oct 22;128(17):1927–55.
72. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019 Jan 1;32(1):1–64.
73. Maleki M, Esmailzadeh M. The Evolutionary Development of Echocardiography. Vol. 37. 2012.
74. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue doppler and strain echocardiography in current clinical practice. Vol. 116, *Circulation*. 2007. p. 2597–609.
75. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: Basic principles. *Heart*. 2010 May;96(9):716–22.
76. Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC, Buckberg G, Pradhan M, Roomi AU, et al. Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: Clinical applications and future directions. *Echocardiography*. 2013 Jan;30(1):88–105.
77. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, et al. Myocardial strain imaging: Review of general principles, validation, and sources of discrepancies. Vol. 20, *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. Oxford University Press; 2019. p. 605–19.
78. Abraham TP, Nishimura RA. Myocardial strain: Can we finally measure contractility? Vol. 37, *Journal of the American College of Cardiology*. 2001. p. 731–4.
79. Mandoli GE, D'ascenzi F, Vinco G, Benfari G, Ricci F, Focardi M, et al. Novel approaches in cardiac imaging for non-invasive assessment of left heart myocardial fibrosis. Vol. 8, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021.

80. Abduch MCD, Alencar AM, Mathias W, Vieira ML de C. Estudo da mecânica cardíaca pelo speckle tracking. Vol. 102, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2014. p. 403–12.
81. Lin Y, Zhang L, Hu X, Gao L, Ji M, He Q, et al. Clinical Usefulness of Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Vol. 13, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
82. Sitia S. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function. *World J Cardiol.* 2010;2(1):1.
83. Papangelopoulou K, Orłowska M, Bezy S, Petrescu A, Werner A, Ramalli A, et al. Imaging-Echocardiography, Tissue Doppler, Speckle Tracking and Strain Imaging 31 High frame rate speckle tracking echocardiography to assess diastolic function [Internet]. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/Supplement_1/ehab724.031/6392248
84. Elif Sade L, Joshi SS, Cameli M, Cosyns B, Delgado V, Donal E, et al. Current Clinical Use of Speckle Tracking Strain Imaging: Insights from a Worldwide Survey from the European Association of Cardiovascular Imaging-EACVI. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging.* 2023;
85. Rösner A, Barbosa D, Aarsæther E, Kjørnås D, Schirmer H, D’Hooge J. The influence of Frame rate on two-dimensional speckle-tracking strain measurements: A study on silico-simulated models and images recorded in patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Oct 1;16(10):1137–47.
86. García-Álvarez A, Sitges M, Regueiro A, Poyatos S, Jesus Pinazo M, Posada E, et al. Myocardial deformation analysis in chagas heart disease with the use of speckle tracking echocardiography. *J Card Fail.* 2011 Dec;17(12):1028–34.
87. Gomes VAM, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CRF, et al. Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2016 Jul 1;29(7):679–88.
88. Barros MVL, Leren IS, Edvardsen T, Haugaa KH, Carmo AAL, Lage TAR, et al. Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography Is Associated with Malignant Arrhythmias in Chagas Cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2016 Apr 1;29(4):368–74.
89. Lima MSM, Villarraga HR, Abduch MCD, Lima MF, Cruz CBBV, Bittencourt MS, et al. Comprehensive left ventricular mechanics analysis by speckle tracking echocardiography in Chagas disease. *Cardiovasc Ultrasound.* 2016 May 27;14(1).
90. Santos OR, da Costa Rocha MO, de Almeida FR, da Cunha PFS, Souza SCS, Saad GP, et al. Speckle tracking echocardiographic deformation indices in Chagas and idiopathic dilated cardiomyopathy: Incremental prognostic value of longitudinal strain. *PLoS One.* 2019 Aug 1;14(8).
91. Nunes MCP, Ribeiro ALP, Junior ORS, Olivera CDL, Cardoso CS, Ariela AM, et al. Speckle tracking echocardiography for early detection of left ventricular systolic dysfunction in patients with Chagas disease [Internet]. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/Supplement_1/ehz748.0564/5597903

92. Cianciulli TF, Albarracín GA, Napoli Llobera M, Prado NG, Saccheri MC, Hernández Vásquez YM, et al. Speckle tracking echocardiography in the indeterminate form of Chagas disease. *Echocardiography*. 2021 Jan 1;38(1):39–46.
93. Echeverría LE, Rojas LZ, Rueda-Ochoa OL, Gómez-Ochoa SA, Mayer MA, Becerra-Motta LP, et al. Longitudinal strain by speckle tracking and echocardiographic parameters as predictors of adverse cardiovascular outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2022 Jun 1;38(6):1245–55.
94. Win S, Miranda-Schaeubinger M, Gustavo Durán Saucedo R, Carballo Jimenez P, Flores J, Mercado-Saavedra B, et al. Early identification of patients with Chagas disease at risk of developing cardiomyopathy using 2-D speckle tracking strain: Win, Miranda prediction of Chagas cardiomyopathy. *IJC Heart and Vasculature*. 2022 Aug 1;41.
95. Nunes MCPN, Ferreira AMF, Silva JLPS, Carvalho VTC, Santos-Junior ORSJ, Cardoso CSC, et al. Value of left ventricular longitudinal strain in predicting overt heart failure in patients with Chagas disease and preserved left ventricular ejection fraction
96. Saraiva RM, Mediano MFF, Quintana MSB, Sperandio da Silva GM, Costa AR, Sousa AS, et al. Two-dimensional strain derived parameters provide independent predictors of progression to Chagas cardiomyopathy and mortality in patients with Chagas disease. *IJC Heart and Vasculature*. 2022 Feb 1;38.
97. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Chagas, no âmbito do Sistema Único de Saúde Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Portaria nº 57, De 30 de Outubro de 2018.
98. Santos Junior OR, Sabino EC, Carvalho VT, Brito BOF, Oliveira LC, Ferreira AM, Maia MA, Gomes NFA, Ribeiro ALP, Nunes MCP. Prevalence and factors associated with impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with Chagas disease: SaMi-Trop cohort study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022 Nov;38(11):2353-2362. doi: 10.1007/s10554-022-02640-w. Epub 2022 Jul 4. PMID: 36434344.